

HISTOCHEMISCHE, HISTOLOGISCHE
UND FEINSTRUKTURELLE UNTERSUCHUNGEN
ZUR POSTNATALEN ENTWICKLUNG DER VENTRAL-
UND LATERALLAPPEN DER PROSTATA DER RATTE
(MUS RATTUS NORVEGICUS ALBINOS)

RAINER HORN

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554629_0009

Aus dem
Institut für Tieranatomie
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Lehrstuhl: Prof. Dr. F. Sinowatz

Arbeit angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. F. Sinowatz

**HISTOCHEMISCHE, HISTOLOGISCHE UND FEINSTRUKTURELLE
UNTERSUCHUNGEN ZUR POSTNATALEN ENTWICKLUNG DER VENTRAL-
UND LATERALLAPPEN DER PROSTATA DER RATTE (MUS RATTUS
NORVEGICUS ALBINOS)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Rainer Horn
aus
Fürth/Bay.

München 1987

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. F. Sinowatz

Korreferent: Prof. Dr. E. Dahme

Tag der Promotion: 24. Juli 1987

Meinen Eltern, Walter Scharf, Heinrich Lindinger, Prof. Pliess und
Mitarbeitern, Reinhard Holweg, Wolfram Breuer, Petra Wittmann, Astrid
Quecke, Karin Sadtler, Maria Völk, Gunther Geyer, Iris Reichler, Brigitte
Martin, Andrea und Götz Plaichinger, Keiji Yamaya, Fam. Lutz-Vangeli,
meinen Geschwistern sowie Frank, Tine, Sonja und Christian

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. LITERATURÜBERSICHT	3
2.1. Anatomie der Prostata der Ratte und kurze, vergleichende Betrachtungen zur Anatomie der Prostata des Menschen	3
2.1.1. Geschichtlicher Überblick	3
2.1.2. Anatomie der Lobi ventrales der Prostata der adulten Ratte	4
2.1.3. Anatomie der Lobi dorsolaterales der Prostata der adulten Ratte	4
2.1.4. Innervation und Blutgefäßversorgung der Rattenprostata	5
2.1.5. Anatomie der Prostata des adulten Menschen	5
2.2. Histologie des ventralen und dorsalen Lappens der Prostata der Ratte	7
2.2.1. Lichtmikroskopische Beobachtungen am Ventrallappen adulter Ratten	7
2.2.2. Lichtmikroskopische Beobachtungen am Dorsolaterallappen adulter Ratten	9
2.2.3. Ultrastruktur des Ventrallappens adulter Ratten	11
2.2.3.1. Feinstruktur der Drüsenepithelzellen des Ventrallappens	11
2.2.3.2. Feinstruktur der Basalzellen des Ventrallappens	12
2.2.3.3. Feinstruktur des Interstitiums des Ventrallappens	13

2.2.4.	Ultrastruktur des Laterallappens adulter Ratten	16
2.2.4.1.	Feinstruktur der Drüsenepithelzellen des Laterallappens	16
2.2.4.2.	Feinstruktur der Basalzellen des Laterallappens	17
2.2.4.3.	Feinstruktur des Interstitiums des Laterallappens	17
2.3.	Untersuchungen zur prae- und postnatalen Entwicklung der Prostata der Ratte	18
2.4.	Hormonelle Beeinflussung und stroma-epitheliale Interaktionen	20
2.5.	Histochemie und Lektine	23
3.	MATERIAL UND METHODIK	26
3.1.	Untersuchungsmaterial	26
3.2.	Probengewinnung und Fixierung	26
3.3.	Einbettung für die lichtmikroskopische Untersuchung	29
3.4.	Einbettung für die elektronenmikroskopische Untersuchung	29
3.5.	Lektine	31
4.	UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	34
4.1.	Entwicklung der ventralen Prostatalappen	34
4.1.1.	Untersuchungstag 1 - 5	34
4.1.2.	Untersuchungstag 7 - 12	38
4.1.3.	Untersuchungstag 13 - 17	43
4.1.4.	Untersuchungstag 19 - 26	47
4.1.5.	Untersuchungstag 28 - 38	56
4.2.	Entwicklung der lateralen Prostatalappen	58
4.2.1.	Untersuchungstag 1 - 5	58
4.2.2.	Untersuchungstag 7 - 12	61
4.2.3.	Untersuchungstag 13 - 17	63

4.2.4.	Untersuchungstag 19 - 26	65
4.2.5.	Untersuchungstag 28 - 38	67
4.3.	Fluoreszenzmikroskopische Befunde nach Lektininkubation an Paraffinschnitten	68
4.3.1.	Nachweis von Con A-Bindungsstellen	68
4.3.2.	Nachweis von WGA-Bindungsstellen	73
4.3.3.	Nachweis von PNA-Bindungsstellen	77
4.3.4.	Nachweis von DBA-Bindungsstellen	79
4.3.5.	Nachweis von RCA I-Bindungsstellen	81
4.4.	Tabellen, Diagramme und Verzeichnis der benutzten Abkürzungen	82
5.	DISKUSSION	92
6.	ZUSAMMENFASSUNG	103
7.	SUMMARY	105
8.	LITERATURVERZEICHNIS	107

1. EINLEITUNG

In den Krebsstatistiken steht das Prostatakarzinom des Mannes bis zum 45. Lebensjahr hinter dem Magen- und Bronchialkarzinom an dritter Stelle (SCHNEIDER, 1987). Da 46% von postmortal untersuchten Prostatae karzinomatöses Gewebe aufwiesen, muß die tatsächlich vorhandene Inzidenz allerdings wesentlich höher veranschlagt werden (SCHNEIDER, 1987). Im Gegensatz zum Menschen sind bei den Haus- und Labortieren Prostatakarzinome selten. Nur der Hund weist eine dem Menschen ähnliche Tendenz zur Entwicklung sowohl gutartiger als auch bösartiger Prostatatumoren auf, wobei allerdings die Inzidenz deutlich niedriger anzusetzen sein dürfte.

Auf der Suche nach geeigneten Tiermodellen konnten erst in den letzten Jahren nach intensiver Forschung Teilerfolge erzielt werden. Bedeutung haben derzeit vor allem Prostatakarzinome der Ratte. Neben dem Pollard-Prostatakarzinom und dem AxC-Prostatakarzinom wurde das R 3327 Prostatakarzinom als spontaner Tumor bei alten Ratten gefunden. Dem letzteren wird besonderes Interesse entgegengebracht, da es auch nach langjährigen Transplantationen seine Struktur als Adenokarzinom beibehält und außerdem Ähnlichkeiten zum menschlichen Prostatakarzinom (langsames Wachstum, Heterogenität des Tumors, gleichwertiges Ansprechen des Tumors auf beim Menschen angewandte Therapien) aufweist. Unterlinien wurden im Laufe der Zeit entwickelt. Außer diesen spontan entstehenden Tumoren besitzt das Noble Nb-Prostatakarzinom, das durch langandauernde Hormonzufuhr entsteht, große Bedeutung für die Prostatatumorforschung.

Die durch Karzinogene induzierten Prostatatumoren bei der Ratte erwiesen



sich für Untersuchungen über Pathogenese und Therapie des Prostatakarzinoms als nicht brauchbar. Bei den dabei entstehenden Tumoren handelte es sich stets um hormonunabhängige Plattenepithelkarzinome, die sowohl in ihrer Struktur als auch aufgrund ihres fehlenden Gehalts an Androgenrezeptoren mit der menschlichen Situation in keiner Weise vergleichbar waren.

Obwohl Untersuchungen an Prostatatumoren der Ratte den derzeit wichtigsten experimentellen Ansatz darstellen, um mehr über die Pathogenese und therapeutische Beeinflußbarkeit von Prostatatumoren zu erfahren, liegen über verschiedene wesentliche Aspekte der Rattenprostata, wie zu ihrer prae- und postnatalen Entwicklung und Differenzierung, erst wenige Ergebnisse vor.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, mit licht-, elektronenmikroskopischen und histochemischen Methoden genaue Informationen über die postnatale Entwicklung des Ventral- und Laterallappens der Rattenprostata zu erhalten, um dadurch eine solide morphologische Basis für die Anwendung dieser Spezies als Tiermodell in der Prostataforschung zu schaffen.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1. Anatomie der Prostata der Ratte und kurze, vergleichende Betrachtungen zur Anatomie der Prostata des Menschen

2.1.1. Geschichtlicher Überblick

Die ersten anatomischen und zum Teil schon histologischen Beschreibungen der Prostata der Ratte stellt RAUTHER (1904) zusammenfassend dar. Er führt Schriften von JOHANNES MÜLLER (1830), LEYDIG (1850), OUDEMANS (1892), DISSELHORST (1897) und STUTZMANN (1898) an, in denen fast ausschließlich *Mus decumanus* untersucht wurde. Von nahezu allen Untersuchern (JOHANNES MÜLLER, 1830; LEYDIG, 1850; OUDEMANS, 1892; DISSELHORST, 1897) wird eine Unterteilung in drei Lappen beobachtet. Nach heutiger Nomenklatur sind dies die Koagulationsdrüse (Cg), der Dorsolaterallappen (DLL) und der Ventralappen (VL). Nur STUTZMANN (1898), der die Koagulationsdrüse und den Dorsolaterallappen durch Bindegewebe verbunden sieht, beschreibt eine Zweiteilung. RAUTHER (1904) selbst teilt den Drüsenkomplex in einen "oben angehefteten Teil, Prostata I", heute der Cg entsprechend, in ein "unteres, hinteres Bündel, Prostata II", dem DLL entsprechend, und in ein "vorderes Bündel, Prostata III", dem VL entsprechend, ein. Eine weitere nützliche Übersicht über die Nomenklatur und deren Widersprüche in den folgenden Jahren gibt HÖFER (1971) wieder. Er vermerkt, daß WALKER (1910) den Begriff der "Koagulationsdrüse" als Hinweis auf die Wirkung des Sekrets einführt; nach HOWELL (1926), MOORE et al. (1930) und JUNG (1958) nimmt zum erstenmal BENGMARK (1958) die heute übliche Einteilung in Cg, VL und DLL vor.

2.1.2. Anatomie der Lobi ventrales der Prostata der adulten Ratte

Die ventralen Lappen der Prostata (HÖFER, 1971, HEBEL & STROMBERG, 1986) haben im adulten Zustand keulenförmige Gestalt und liegen latero-ventral der Blase an. Die Oberfläche ist mäßig gewellt und von rötlich-grauer Farbe. Die Länge wird mit 14-17 mm, der größte Durchmesser mit 6-9 mm angegeben. Das Gewicht eines Lappens beträgt ca. 0,3 g. Kranial verdickt sich der von Serosa vollständig überzogene VL und ragt bis etwa 5 mm vor die Linea terminalis. Die fünf bis sieben Ausführungsgänge pro Lappen, die lateral der Urethra nach kaudal ziehen, münden unmittelbar an der Basis der zwei Falten, die vom Colliculus seminalis zu der gegenüberliegenden Wand der Urethra ziehen.

PRICE (1936) und PRICE (1963) beschreibt nur drei bis fünf Ausführungsgänge, die bei neugeborenen Ratten kaudal des Colliculus seminalis, bei adulten Tieren jedoch an oben genannter Stelle münden. JESIK et al (1982) erwähnen, daß den vier bis fünf Hauptausführungsgängen kleinere Ausführungsgänge im Drüsengewebe vorgeschaltet sind.

2.1.3. Anatomie der Lobi dorsolaterales der Prostata der adulten Ratte

Nach HOFER (1971) und HEBEL & STROMBERG (1986) umgeben die DLL als einheitliche Körper das kraniale Ende der Urethra und haben eine den Lobi ventrales vergleichbare, leicht gewellte Oberfläche. Sie liegen dem Musculus urethralis in einer Länge von 10-12 mm dorsal auf, ziehen jeweils als 5-10 mm breite Stränge kaudovertral und treffen ventral mit dem der gegenüberliegenden Seite zusammen. Dabei werden die Ausführungsgänge der Vesicula seminalis und der Koagulationsdrüse sowie die terminalen Abschnitte des Ductus deferens mitsamt seinen Drüsen umhüllt. Ein Lobus wiegt ca. 0,25 g. Die Lappen werden nur kranial von Serosa

bedeckt. Ansonst kommen sie vollständig im retroperitonealen Bindegewebe zu liegen.

Die vorgeschalteten Sammelgänge in der Drüse vereinigen sich zu 15 Ausführungsgängen, die lateral von den Ausführungsgängen der Vesicula seminalis, des Ductus deferens und der Koagulationsdrüse verlaufen. Der Großteil der Gänge mündet am Fundus der Divertikel, die dorsolateral des Colliculus seminalis im paraurethralen Bindegewebe liegen, ein kleinerer Teil auch etwas weiter kaudal. JESIK et al. (1982) beschreiben 10-14 Ausführungsgänge für einen Dorsallappen und 7-8 für einen Laterallappen, wobei ein einzelner Gang das Sekret von je drei bis vier Azini ableitet.

2.1.4. Innervation und Blutgefäßversorgung der Rattenprostata

Die autonome Innervation des Ventrallappens erfolgt zum größeren Teil über adrenerge, zum kleineren Teil auch über nicht-adrenerge Fasern (VAALASTI und HERVONEN, 1979).

Die Blutgefäßversorgung (JESIK et al., 1982) der ventralen und dorsolateralen Lappen findet über Äste der Arteria vesicalis superior, die aus der Arteria iliaca interna entspringt, statt. Die dorsalen Anteile werden auch über die Arteria vesicalis inferior versorgt, die aus der Arteria vesicalis superior auf Höhe der Verbindungsstelle von Blase mit den ventralen und lateralen Drüsenanteilen hervorgeht. Die weiteren Gefäßaufzweigungen verlaufen streng parallel zu den Gängen. Nur bei den Ventrallappen treten zusätzlich freie, gangunabhängige Verzweigungen auf.

2.1.5. Anatomie der Prostata des adulten Menschen

MC NEAL (1981) unterteilt die Drüse in vier größere Abschnitte, und zwar

in einen peripheren Teil, einen zentralen Teil, in eine präprostatistische Region und in ein fibromuskuläres Stroma.

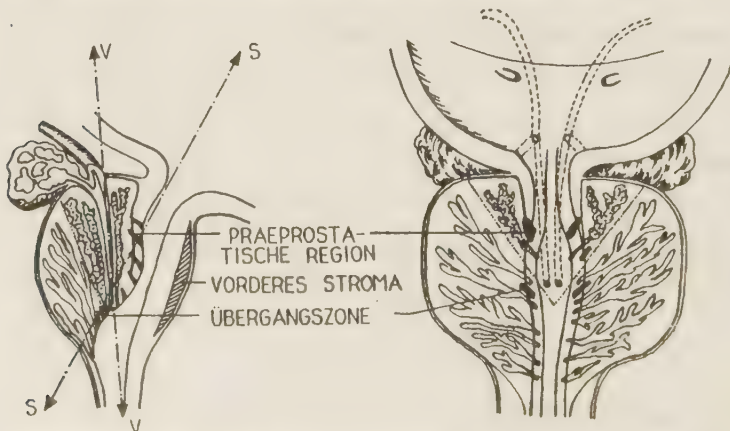
Der periphere Teil ist mit 70% Anteil am Drüsengewebe dominierend.

Nahezu alle Prostatakarzinome haben hier ihren Ursprung. Die Gänge dieses peripheren Anteiles strahlen von der Urethra lateral und distal des Colliculus seminalis in laterale Richtung aus.

Der zentrale Anteil, dessen Gänge in enger Nachbarschaft zu den Ductus ejaculatorii verlaufen und neben ihnen am Colliculus seminalis einmünden, nimmt ca. 25% des drüsigen Gewebes ein. Dieser Anteil soll sich aus den Wolff'schen Gängen entwickeln.

Die präprostatistische Region unterteilt er in eine gering ausgebildete Übergangszone und eine noch kleinere Zone der periurethralen Drüsen; die erstere liegt in näherer Umgebung des Colliculus seminalis, die letztere proximal davon. Die periurethralen Drüsen liegen unter einem glatten, periurethralen Muskelsphinkter. Weiterhin ist bemerkenswert, daß die benigne Prostatahyperplasie immer dort ihren Ursprung hat.

Ein fibromuskuläres Stroma bildet den Abschluß nach vorne ventral.



Sagittalschnitt (links) und Schrägschnitt von kranioventral nach kaudodorsal (rechts) durch die menschliche Prostata; der zentrale Teil wird vom peripheren Teil umgeben. Distal bildet die präprostatistische Region eine Übergangszone aus. Zeichnung nach AUMÜLLER (1983).

PRICE (1963) beschreibt fünf Lappen:

einen dorsal von den Ductus ejaculatorii gelegenen dorsalen Lappen, dessen Gänge in die dorsale Urethrawandung distal vom Colliculus seminalis münden;

einen mittleren Lappen, zwischen den Ductus ejaculatorii und der Urethra liegend, dessen Gänge in die dorsale Urethrawandung proximal vom Colliculus seminalis münden;

zwei laterale Lappen, deren Gänge beidseits neben dem Colliculus seminalis in die Urethra münden;

einen ventral gelegenen kleinen Lappen (kann fehlen oder atrophisch sein), dessen Gänge von ventral an die Urethra herantreten.

Beim Vergleich der Prostata der neugeborenen Ratte mit der des Menschen hinsichtlich der Gangeinmündungen in die Urethra stellt sie bei beiden Spezies homologes Verhalten der lateralen Lappen fest. Die Ventrallappen sind nach ihren Untersuchungen dagegen nicht als homolog anzusehen.

2.2. Histologie des ventralen und dorsalen Lappens der Prostata der Ratte

2.2.1. Lichtmikroskopische Beobachtungen am Ventrallappen adulter Ratten

Die Ventrallappen der Prostata liegen ventral der Urethra, etwas kaudal vom Colliculus seminalis. Sie setzen sich aus zahlreichen unregelmäßig geformten, gebuchteten Drüsenazini zusammen, die von einem einschichtigen, hochprismatischen Epithel ausgekleidet werden; vereinzelt finden sich unmittelbar der Basalmembran anliegende kleine, unregelmäßig geformte Zellen (MOORE et al., 1930). Der Durchmesser der Azini beträgt circa 200 μm , die durchschnittliche Zellhöhe circa 30 μm (PRICE, 1936); beide Werte unterliegen starken Schwankungen (PRICE, 1936, MOORE et al.,

1930). So beschreibt HÖFER (1971) einerseits peripher gelegene, gefaltete Azini mit kleinen Lumina, die ein 18 µm hohes Epithel aufweisen, und andererseits zentral gelegene, glattwandige Azini mit bis zu 300 µm großen Durchmessern, die teilweise ein nur 2µm hohes Plattenepithel besitzen.

Das Zytoplasma der hochprismatischen Epithelzellen läßt sich in drei Zonen untergliedern (DIDIO, 1971):

eine basale Region, die von der Basalmembran bis auf Höhe des basalen Pols des Nukleus reicht;

eine nukleäre Region, die zwischen basalem und apikalem Pol des Nukleus liegt;

eine supranukleäre Region, zwischen dem apikalen Pol des Nukleus und der luminalen Zelloberfläche gelegen; diese unterteilt er wiederum in eine kernnahe, "iuxtannukleäre" und in eine lumennahe, "apikale" Zone.

Die basale Region ist, abhängig von der Lage des Kerns, meist nur schmal.

Die supranukleäre Zone zeichnet sich durch eine ausgeprägte Basophilie (Färbung nach RICHARDSON) aus, was auf ein gut entwickeltes endoplasmatisches Retikulum (ER) schließen läßt.

Die Zellkerne der hochprismatischen Zellen sind oval, meist relativ breit und basal gelegen. Sie sind euchromatinreich und besitzen einen deutlichen Nukleolus. Die Größe der Zellkerne beträgt zirka 1/3 bis 1/4 der Zellhöhe (MOORE et al., 1930).

Im Zytoplasma über den Kernen läßt sich in den hochprismatischen Zellen eine hellere Zone nachweisen. Diese helle Zone, mit undeutlich faseriger Struktur, liegt in der Mitte zwischen Kern und luminaler Zellmembran (MOORE et al., 1930). Sie ist als Äquivalent für den Golgiapparat und für Vorstufen des sich bildenden Sekrets aufzufassen (DIDIO, 1971). Apikal finden sich dichte, dunkle Granula von unterschiedlicher Größe und Zahl.

Das Sekret in den Azini variiert stark in Menge und in Zusammensetzung (MOORE et al., 1930; JESIK et al., 1982)

Das helle Epithel der Ausführungsgänge ist niedriger als das der Azini (HÖFER, 1971). Die vier bis fünf Hauptausführungsgänge des ventralen Lappens der Prostata sind von einem kubischen bis hochprismatischen, ein- bis mehrschichtigen Epithel ausgekleidet. Die Ganglumina erscheinen stark gefaltet. Dem Epithel der Gänge folgt eine bindegewebige Lamina propria und mehrere Lagen glatter Muskelzellen (JESIK et al., 1982).

Das Interstitium des Ventralappens wird aus lockerem Bindegewebe und eingelagerten glatten Muskelzellen gebildet. Dabei soll nach den Angaben von DIDIO (1971) auf das Drüsenepithel eine Schicht glatter Muskelzellen, dann eine mittlere Schicht aus Bindegewebe und außen eine vaskuläre Schicht folgen. Subepithelial konnte er Kapillaren zwischen der Basalmembran des Drüsenepithels und der angrenzenden inneren Schicht glatter Muskelzellen nachweisen. Neben Fibroblasten und glatten Muskelzellen enthält das Stroma Makrophagen, Mastzellen sowie kleine Gefäße und marklose Nervenfasern (FLICKLINGER 1972). Bei letzteren dürfte es sich im wesentlichen um adrenerge Nervenfasern handeln, wie durch ihre Formaldehyd induzierte Fluoreszenz erkennbar ist (VAALASTI & HERVONEN, 1979). Sie umfassen die Azini korbähnlich und treten vor allem mit den glatten Muskelzellen des Stromas in Kontakt. Mit zunehmender Anzahl von Muskelzellschichten im ausführenden Gangsystem steigt dort auch die Dichte der Innervation. Nicht-adrenerge Fasern (histochemischer Nachweis von Azetylcholinesterase) sind bei ähnlicher Verteilung deutlich weniger vorhanden.

2.2.2. Lichtmikroskopische Beobachtungen am Dorsolaterallappen adulter Ratten

Nach den Angaben von MOORE et al. (1930) besteht im histologischen Aufbau des ventralen und dorsolateralen Lappens weitgehend Überein-

stimmung, so daß sie eine histologische Differenzierung beider Prostatalappen nicht für notwendig halten. GUNN & GOULD (1957) beobachten dagegen im dorsalen holokrine, im lateralen Teil apokrine Sekretion. In den dazwischenliegenden Azini sollen beide Sekretionsmodi vorliegen; ebenso enthalten einige große Ausführungsgänge Sekrete beider Drüsenregionen.

Das Epithel der Drüsenazini im Dorsolaterallappen ist einschichtig und setzt sich wie im Ventrallappen aus den hochprismatischen, sekretorischen Zellen und kleinen Basalzellen, die das Lumen der Azini nicht erreichen, zusammen.

Der Zellkern der hochprismatischen Zellen liegt basal. Zellhöhe und Kernlage variieren jedoch stärker als im Ventrallappen (PRICE & WILLIAMS-ASHMAN, 1961).

Mit Osmiumimprägnation (PRICE & WILLIAMS-ASHMAN, 1961) läßt sich im supranukleären Zytoplasma der hochprismatischen Zellen ein ausgedehnter Golgiapparat nachweisen. Das apikale Ende der hochprismatischen Zellen besitzt einen ausgeprägten Bürstensaum (DAHL et al., 1973).

Das Sekret des Laterallappens ist im Gegensatz zu dem des Ventrallappens intensiv eosinophil.

Die Größe der Azini variiert im Laterallappen. Die peripher gelegenen Azini weisen ein stark gefaltetes, hochprismatisches Epithel auf, während die zentral gelegenen weitaumiger sind und ein flaches Epithel besitzen (HÖFER, 1971). Generell sollen im Laterallappen die Azini größer wie im VL sein und in ihrer Form stärker variieren (JESIK et al., 1982). Die Ausführungsgänge gleichen in ihrem Aufbau weitgehend jenen der Ventral-lappen.

2.2.3. Ultrastruktur des Ventralappens adulter Ratten

2.2.3.1. Feinstruktur der Drüsenepithelzellen des Ventralappens

Die hexagonalen oder pentagonalen Epithelzellen werden durch eine ununterbrochene, geradlinig oder konvex verlaufende Basalmembran vom Stroma abgegrenzt (DIDIO, 1971). An ihr kann eine Lamina rara und eine Lamina densa unterschieden werden (AUMÜLLER, 1979).

Apikale "tight junctions" zwischen benachbarten Zellmembranen und "gap junctions" sind häufig (AUMÜLLER, 1979).

Weiter kommen im schmalen, basalen Zytoplasma Stränge von rauhem endoplasmatischem Retikulum (rER), Lipidtröpfchen, Residualkörperchen und Lysosomen ($\emptyset$: 0,5-0,7 μm) vor (AUMÜLLER, 1979).

Der Kern ist euchromatinreich, nur unmittelbar unter der Kernmembran findet sich ein schmaler Saum von Heterochromatin. Die zum Teil sehr tiefen Einbuchtungen der Kernmembran täuschen im Querschnitt mehrere Nukleoli vor; ultrastrukturell läßt sich zumindest ein Nukleolus deutlich erkennen (DIDIO, 1971; DAHL et al., 1973).

Von verschiedenen Untersuchern wurde weiterhin über perinukleoläre Perichromatingranula (RNS-Partikel in Gruppen von 8-15 Stück, $\emptyset$: 25-50 nm, außen heller Hof von 20 nm Breite), über zentral im Kern liegende, kleine Gruppen von Interchromatingranula ($\emptyset$: 5-13nm) und über perinukleäre Gruppen dichter, unregelmäßig ovaler, 0,5-5 μm großer Körperchen (hohe saure Phosphataseaktivität, vorwiegend bei älteren Tieren) berichtet (AUMÜLLER, 1979).

Der gut entwickelte, supranukleär gelegene Golgiapparat besteht aus parallelen, bogenförmig verlaufenden Zisternen, Vakuolen und unterschiedlich dichten Vesikeln (DIDIO, 1971; DAHL et al., 1973; BRANDES, 1974), wobei die tiefer im Zytoplasma liegenden Zisternen dilatiert sind und ihre benachbarten Vakuolen ein flockiges Material enthalten, während die weiter

apikal gelegenen Zisternen abgeflacht erscheinen (AUMÜLLER, 1979). In der Golgiregion findet außerdem die Bildung von multivesikulären Körperchen statt, indem Gruppen von Vesikeln von paarig nebeneinander liegenden Golgimembranen umfaßt werden. Daraus resultiert ihre doppelwandige Ummantelung.

Das stark ausgeprägte ER besteht aus konzentrisch oder parallel, lamellenartig angeordneten Zisternen, die basal und apikal oft dilatiert sind. Sowohl die etwas dichtere Zisternenmatrix als auch die Zellmatrix zwischen den einzelnen Zellkompartimenten erscheint amorph. Zahlreiche, in Reihen oder in Gruppen angeordnete Ribosomen sind in der Zellmatrix zu finden.

Die zahlreichen, ovoiden bis rundlich erscheinenden Mitochondrien sind vom Cristae-typ und kommen mehr oder weniger verteilt im gesamten Zytoplasma vor (BRANDES & GROTH, 1961; DIDIO, 1971).

Vesikel, multivesikuläre Körperchen sowie die unterschiedlich verdichteten Sekretgranula nehmen einen großen Teil des apikalen Zytoplasmas ein (DIDIO, 1971; BRANDES, 1974).

An der apikalen Zellmembran finden sich kleine Mikrovilli (DIDIO, 1971). Ihre Anzahl ist nicht besonders groß (DAHL et al., 1973). Die Größe wird mit 0,5-1,0 µm angegeben (BRANDES, 1974).

2.2.3.2. Feinstruktur der Basalzellen des Ventrallappens

Im folgenden wird vor allem auf die Ausführungen von TIMMS et al. (1976) Bezug genommen. Basalzellen sind verstärkt in den peripheren Azini zu finden. Auf zehn Epithelzellen kommt im Durchschnitt eine Basalzelle. Ihre Form kann variieren. Generell liegen jedoch eher dreiseitige oder abgeflachte Zellen vor, unter deren Basis die Basalmembran zu liegen kommt, das apikale Plasmalemm erreicht das Lumen nicht.

Der Kern, dessen Membran wenig Einziehungen aufweist, besitzt einen Nukleolus, der sich gegen das reichlich vorhandene Heterochromatin oft nur schlecht abgrenzen läßt

Sowohl der Golgiapparat (wenige, membranöse Zisternen) als auch das ER (kurze, ribosomenbesetzte Zisternen) ist schwach entwickelt. Freie Ribosomen sind im Zytoplasma zahlreich, Polysomen sind selten zu finden.

Einige runde, kleine Mitochondrien vom Cristae-Typ sind ebenso wie Lipidtröpfchen und kleine, dichte, membranbegrenzte Körperchen (wahrscheinlich Lysosomen) in geringer Anzahl im Zytoplasma vorhanden

Während lateral und apikal die Zellmembran, die reich an Desmosomen ist und mit der Membran der benachbarten Epithelzelle verzahnt ist, starke Einfaltungen aufweist, verläuft die Basalmembran, die Mikropinozytosevorgänge aufweist, relativ gerade.

Auffällig sind die Filamente im Zytoplasma, es sind Bündel verschiedener Länge, die oft lateral und basal angeordnet sind. Ihren Ursprung nehmen sie von den Desmo- und Hemidesmosomen.

TIMMS et al (1976) sehen in den Basalzellen undifferenzierte Nachschubzellen für die Epithelzellen. Die Tonofilamente sind Ausdruck für die Haftung und für die zytoskeletale Festigkeit der Basalzellen, die Mikropinozytose weist auf eine Stoffaufnahme aus dem Stroma hin.

Unklar ist noch, inwieweit diese Zellen im Sinne des intakten "homeostatic constraint"-Mechanismus nach BRUCHOVSKY et al (1975) eine vermittelnde Rolle bei der Interaktion von Stroma und Epithel übernehmen (AUMÜLLER, 1983; SEITZ et al., 1984).

2.2.3.3. Feinstruktur des Interstitiums des Ventralappens

FLICKINGER (1972) gibt eine ausführliche ultrastrukturelle Beschreibung des Interstitiums. Sie sei im folgenden kurz dargelegt

Die glatten, lang ausgezogenen Muskelzellen mit ihren länglichen, zentral gelegenen Kernen sind reich an feinen, parallel zur Längsachse der Zelle verlaufenden Myofilamenten ($\emptyset$: 6nm). Perinukleär liegen Mitochondrien, ER, Golgiapparat und Ribosomen. Die für die glatten Muskelzellen typischen kleinen Randvesikel (Mikropinozytose) lassen sich ebenso wie Einziehungen an der Plasmamembran nachweisen; eine basalmembranähnliche Schicht ($\emptyset$ 50 nm) umschließt die Zellen. Sie fehlt an den Stellen, an denen benachbarte glatte Muskelzellen über nexusartige Strukturen in Kontakt treten. Der Abstand zwischen beiden Zellmembranen beträgt dort 15–20 nm. Diese unvollständigen Verbindungen sprechen für eine getrennten Innervation der einzelnen Muskelzellen.

Die länglichen Fibroblasten in den Septen des Bindegewebes sind durch lange, schlanke, zum Teil nur noch 30 nm dicke zytoplasmatische Fortsätze charakterisiert. Freie Ribosomen und ein vernetztes rER dominieren im Zytoplasma. Ein gut ausgebildeter Golgiapparat liegt in der Nähe des spindelförmigen Kerns.

Außerdem können Makrophagen (morphologisch charakterisiert durch zahlreiche Lysosomen, viele membranumhüllte Vesikel; fingerförmige Fortsätze der Zellmembran), Mastzellen mit ihren typischen Granula (vereinzelt oder in Gruppen von bis zu vier oder fünf Zellen in den gefäßnahen Verdichtungen des Bindegewebes) und undifferenzierte, ovale Zellen mit glatter Oberfläche (organellenarmes Zytoplasma geringer Dichte; zentraler, ovaler Kern; Golgiapparat und glattes endoplasmatisches Retikulum (gER) schwach entwickelt; zahlreiche freie Ribosomen, diese Zellen liegen ebenfalls bevorzugt in den gefäßnahen Bindegewebsverdichtungen) nachgewiesen werden.

Weiter finden sich im Interstitium zahlreiche kollagene Fasern ($\emptyset$ 30–40 nm), die in der amorphen Grundsubstanz eingebettet sind.

Die Drüsenalveolen werden von Fibroblasten und glatten Muskelzellen umgeben. Die Reihenfolge ihrer Schichtung ist konstant. Dem basalen Plasma-

lehm folgt im Abstand von 50 nm die mäßig dichte Basallamina von 30-40 nm Dicke. Ihr ist meist ein stark abgeflachter Fibroblast unterlagert (50-500 μm von der Basalmembran entfernt); zwischen zwei benachbarten Fibroblasten können Lücken mit einer Weite von 15-20 nm beobachtet werden. Eine Schicht von glatten Muskelzellen schließt sich in 0,1-0,5 μm Entfernung den Fibroblasten an. Weiter peripher alternieren häufig Fibroblasten und glatte Muskelzellen in ihrem Auftreten.

Die folgende Beschreibung der Innervation stützt sich auf die Befunde von VAALASTI & HERVONEN (1979), die auch die Ergebnisse von FLICKINGER (1972) in ihre Diskussion mit einbringen. Demnach besitzen adrenerge Axone hauptsächlich kleine, dichte granuläre Vesikel (Durchmesser 30-50 nm, Adrenalin enthaltend) und nicht-adrenerge Axone agranuläre oder leere synaptische Vesikel (wahrscheinlich Azetylcholin enthaltend) der gleichen Größe. Einige wenige große (Durchmesser 100 nm), granuläre Vesikel sind in Axonendigungen beider Nervenfasern anzutreffen. Auch noch vor den Axonendigungen werden beide von der gleichen Schwann'schen Zelle umschieden. Zahlreiche praeterminale Axonanschwellungen sind auf Längsschnitten erkennbar. Die Verteilung dieser verschiedenen Axontypen ist nahezu identisch; sowohl an den Azini, als auch an den Ausführungsgängen sind sie den glatten Muskelzellen benachbart. Cholinerge Axone nähern sich den Muskelzellen bis auf 100-200 nm; engere Kontaktstellen werden nicht beobachtet. Dagegen nähern sich die adrenergen Axone in ihren Endgebieten der Muskelzellmembran bis auf 10 nm; mitunter liegen sie auch in grubigen Vertiefungen der Muskelzellmembran oder sie sind teilweise von der Muskelzelle umhüllt. Einige adrenerge Axone liegen auch subepithelial nahe der Basis der Epithelzellen. Direkte Kontakte zur Epithelzelle sind jedoch nicht vorhanden.

Kleine Arteriolen und Venolen werden vor allem in den dreieckigen bis polygonalen Bindegewebsverdichtungen, die von drei bis vier Azini umgeben werden, gefunden. Basalmembrannah verlaufende Kapillaren buchten das

Epithel gewöhnlich ein, sie werden azinusnah manchmal nur lückenhaft, azinusfern dagegen immer von einem Fibroblasten umgeben. Endothelfenestraktionen sind selten ($\emptyset$: 60 nm), Vesikel im Zytoplasma dagegen häufig anzutreffen.

Lymphgefäße (relativ großer Durchmesser, relativ dünne Wände) werden gelegentlich von Fibroblasten und einigen Kollagenfibrillen umgeben

2.2.4. Ultrastruktur des Laterallappens adulter Ratten

2.2.4.1. Feinstruktur der Drüsenepithelzellen des Laterallappens

Die Epithelzellhöhe beträgt 15–20 μm . Jede Zelle wird von einer 7,5 nm breiten, dreischichtigen Zellmembran umgeben. Am basalen und lateralen, gefalteten Plasmalemm sind in Verlängerung dieser Einfaltungen linear angeordnete Vesikelketten zu beobachten (SCHRODT, 1961). Die lateralen Zellmembranen sind durch Interdigitationen und Desmosomen verbunden (TIMMS et al., 1976).

Der basal gelegene, chromatinreiche, in seiner Matrix feingranulierte Kern zeigt an seiner Membran mehr oder weniger häufig Einziehungen (SCHRODT, 1961; DAHL et al., 1973). Unmittelbar unter der inneren Kernmembran liegt ein Saum aus Heterochromatin (TIMMS et al., 1976).

Der supranukleär gelegene Golgiapparat ist prominent und besteht aus mehreren Zisternen und damit assoziierten, glattwandigen, runden Vesikeln und dilatierten Vakuolen, die ein oder mehrere, oft exzentrisch gelegene, elektronendichte Granula enthalten. Teilweise füllen die Granula die Vakuole vollständig aus. Im apikalen Zellbereich und im Lumen werden ähnliche Granula beobachtet (SCHRODT 1961). Andere Untersucher beschreiben apikal Vakuolen mit dichten, kleinen Granula und Vesikel mit unterschiedlichem Inhalt (DAHL et al., 1973). In der apikalen Zellregion wurden zusätz-

lich noch große, ovoide, membranbegrenzte, elektronendichte Körper gefunden (SCHRODT, 1961).

Die perinukleär gehäuft auftretenden Zisternen des rauen endoplasmatischen Retikulums sind flacher als die des VLS; ihr Inhalt ist klar oder fein granuliert (SCHRODT, 1961, FLICKINGER, 1974). Das gut entwickelte ER besitzt gewöhnlich parallele, abgeflachte Zisternen; konzentrische Strukturen, wie schon im VL beschrieben, lassen sich gleichfalls nachweisen. Im basalen Zytoplasma ist innerhalb der Zelle der Gehalt an ER höher (DAHL et al., 1973).

Die ovoiden Mitochondrien mit ihrer dichteren Matrix liegen bevorzugt im apikalen und basalen Zytoplasma (SCHRODT, 1961).

Im Zytoplasma finden sich weiterhin basal gelegene Lipideinschlüsse, Lysosomen und Ribosomen (SCHRODT, 1961; DAHL et al., 1973).

Die apikale Zellmembran weist zahlreiche 0,1–1,0 µm lange Mikrovilli auf. In einigen von ihnen sind kleine Vesikel nachweisbar. Der Lumeninhalt besteht aus elektronendichten Granula und körnigem Material, welches auch den Mikrovilli außen anhaftet (SCHRODT, 1961, DAHL et al., 1973).

2.2.4.2. Feinstruktur der Basalzellen des Laterallappens

Zwischen den Basalzellen des Laterallappens und denen des Ventrallappens konnten keine Unterschiede in der Ultrastruktur festgestellt werden (TIMMS et al., 1976); siehe 2.2.3.2.

2.2.4.3. Feinstruktur des Interstitiums des Laterallappens

Das Interstitium des LLs unterscheidet sich anscheinend aufgrund der

spärlichen Beschreibungen in der Literatur nicht wesentlich von dem des VLs. Ein Mantel aus glatten Muskelzellen, die von autonomen Nervenfasern versorgt werden, liegt um die Azini. Einige Nervenfasern sind den Epithelzellen benachbart, jedoch wurde keine Penetration durch die Basalmembran festgestellt (DAHL et al., 1973).

2.3. Untersuchungen zur prae- und postnatalen Entwicklung der Prostata der Ratte

PRICE & PANNABECKER (1959) untersuchten insgesamt 300 männliche und weibliche Geschlechtsorgane von Rattenfeten definierter Altersstufen (vom 14,5. Tag an täglich bis zum 18,5. Trächtigkeitstag) in Kultur mit der Uhrglasmethode von FELL & MELLANBY (1952). Die Kulturen konnten bei 34°C bis zu sechs Tage lang am Leben erhalten werden. Das Verhalten der Organkulturen nach verschiedenen Manipulationen wurde studiert. Folgende Eingriffe wurden durchgeführt: Entfernung beider Hoden; Entfernung nur eines Hodens; gegengeschlechtliche Vertauschung der Gonaden; Entfernung beider Hoden bei gleichzeitiger Testosterongabe über das Medium, Entfernung beider Hoden bei gleichzeitiger Östradiolgabe über das Medium, Entfernung eines Hodens und Zurücksetzen des gleichen Hodens an den gleichen Ort, um die Wirkung traumatischer Einflüsse zu studieren.

Intakte Organkulturen wurden ebenso wie Feten als Kontrolle untersucht. Dabei zeigte sich, daß beim männlichen Tier die Wolff'schen Gänge stärker auf "Hodenhormone" oder Testosteron antworteten als beim weiblichen Tier. Dagegen reagierten die Müller'schen Gänge beim weiblichen Tier stärker auf Östradiol. Am Urogenitalsinus wirkte fetales Hodenhormon oder Testosteron ähnlich, indem beide eine vergleichbare Anzahl von prostatistischen Knospen induzierten.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Samenblasendrüssen und Pro-

statae von Rattenfeten (vom 14. Trächtigkeitstag bis zur Geburt) ließen an den prostatistischen Knospen außer einem Mangel an basal gelegenen Hemidesmosomen keine Unterschiede zu den Zellen des Urogenitalsinus erkennen (FLICKINGER, 1970).

Eine der ersten lichtmikroskopischen Studien zur Entwicklung der Prostata und Samenblasendrüse der Ratte wurde von PRICE (1936) an über 350 Ratten (Feten; Neugeborene, ältere, intakte Tiere; ältere, intakte Tiere oder Kastraten, die Hormonbehandlungen unterzogen wurden) durchgeführt. Allerdings untersuchte sie bei den postnatalen Tieren nur den Ventralappen. Messungen zur Zellhöhe und zum Azinusburchmesser wurden angestellt. Sie datiert den Entwicklungsbeginn der Ventralappen auf den 19.5. Tag und ihre Differenzierung auf den 12. Tag (Aufreten der hellen Zonen im Zytoplasma); ab dem 20. Tag unterscheidet sich der VL kaum mehr von dem adulter Tiere.

Spätere Studien zur Entwicklung der Prostata bei Feten und neugeborenen Ratten ließen aufgrund der verschiedenen Gangeinmündungen in die Urethra Homologien zur menschlichen Prostata hinsichtlich der einzelnen Lappen erkennen (PRICE, 1963).

Nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen an neugeborenen, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 28, 35, 42 Tage alten und älteren (3-6 Monate) Ratten stellte FLICKINGER (1971) während der zweiten Entwicklungswoche wesentliche Veränderungen an den für die Sekretion wichtigen Organellen (Zunahme des ERs und der Größe des Golgiapparates, Ausbildung von Vakuolen mit sekretorischen Granula, Auftreten von Lysosomen) fest. Damit verbunden ist der Sekretionsbeginn. Die adulte Erscheinungsform der Drüse ist zwischen der vierten und der fünften Woche ausgeprägt.

2.4. Hormonelle Beeinflussung und stroma-epitheliale Interaktionen

Schon früh wurde die Bedeutung von Testosteron für die Entwicklung und Erhaltung der Funktion der Rattenprostata erkannt (MOORE et al., 1930; PRICE, 1936; PRICE & PANNABECKER, 1959; PRICE & WILLIAMS-ASHMAN, 1961).

In der fetalen Entwicklung läßt sich erstmals mit dem 15,5 Trächtigkeitstag eine Androgenproduktion im Rattenhoden nachweisen. Dadurch kommt es zur Differenzierung der Wolff'schen Gänge um den 18./19. Trächtigkeitstag (PRICE & PANNABECKER, 1959). In diesem Zeitraum liegen die Testosteronwerte im Hoden 100 mal höher als beim 60 Tage alten Tier (2,49 mg/mg Hodengewebe). Bis zum 21. Tag sinken diese auf Werte um 1,64 mg/mg Hodengewebe; ab der Geburt ist dagegen kein Testosteron im fetalen Hoden mehr nachweisbar, wobei als Begründung das Fehlen maternalen Einflüsse diskutiert wird (DWIGHT et al., 1973). Erst vom 26. Tag an steigt der Testosteronspiegel im Hoden und im Plasma wieder deutlich an (GUPTA et al., 1975; COPRECHOT et al., 1981).

Beim Menschen wird zirka 95 % des Testosterons im Hoden gebildet. Es wird von den Leydigzellen unter Gonatropineinfluß aus Azetat und Cholesterin synthetisiert. 5 % stammen aus nicht-testikulärer Quelle (ISAACS & COFFEY, 1981). Metabolisiert wird Testosteron in der Leber, Lunge, Niere und im Fettgewebe (ISAACS & COFFEY, 1981; AUMÜLLER, 1983)

Dabei zeigt der Metabolit Dihydrotestosteron bei der Ratte eine höhere biologische Wirksamkeit (funktionelle Erhaltung und Zellerneuerung in Organkulturen) am Epithel (LASNITZKI 1974). Ein aktiver Transport des Metaboliten in den Nukleus wurde nachgewiesen (BRUCHOVSKY et al., 1974). Der Meinung von POUSETTE et al. (1981), daß die Zunahme von sekretorischem Material in den Zellen die Interaktion des Hormon-Rezeptor-Komplexes mit der Desoxyribonukleinsäure des Kerns stört oder gar blockiert, können sich

SEITZ et al (1984) aufgrund ihrer Untersuchungen nicht anschließen.

Bei der postnatalen Entwicklung zeigte sich, daß bei neonatal (jünger als 7 Tage) kastrierten Ratten die Entwicklung des Epithels bis zum 17. Tag stattfand. Nach diesem Zeitpunkt kam es zu keiner weiteren Differenzierung; zwischen dem 30. und 40. Tag trat jedoch Regression ein. Wurden die Tiere später (30. Tag) kastriert, waren die Rückbildungserscheinungen schon nach kurzer Zeit zu beobachten (PRICE, 1936). In weiteren Untersuchungen, bei denen Testosteron an derart vorbehandelte, adulte Tiere verabreicht wurde, war eine nachfolgende Regeneration der Prostata zu beobachten. Anscheinend ist eine neonatale Androgenproduktion nicht essentiell für die spätere Entwicklung der adulten Androgensensitivität (CHUNG & FERLAND-RAYMOND, 1975).

Nach Kastration an adulten Tieren lassen sich typische Veränderungen am Epithel (Rückgang der Zellhöhe, Abnahme der Zahl der Zellorganellen und der sekretorischen Granula) und im Stroma (starke Zunahme des fibrösen Anteils) beobachten, die alle durch Gabe von Testosteron rückgängig zu machen sind (PRICE & WILLIAMS-ASHMAN, 1961, THOMPSON et al., 1979, LEE, 1981; und viele andere).

Östrogengaben an intakte, adulte Tiere haben antiandrogene Effekte zur Folge. Diese sind etwas weniger stark ausgeprägt (geringere Atrophie) als die Folgen einer Kastration. Dabei konnten nach Langzeitbehandlung spezifisch oestrogen-induzierte Veränderungen (squamöse Metaplasie des Epithels und Zunahme des fibromuskulären Stromas) festgestellt werden (ANDERSSON & TISELL, 1982), die nach dreiwöchiger Östrogenapplikation von anderen Untersuchern nicht nachzuweisen waren (KJÆRHEIM et al., 1974).

An fetalen Organkulturen des Rattengenitalapparates, bei denen die Hoden entfernt wurden, hatte eine Östrogengabe ins Medium nur eine geringfügige zahlenmäßige Verminderung der sich entwickelnden prostatichen Knospen zur Folge (PRICE & PANNABECKER, 1959).

Die fundamentale Bedeutung des Stromas für die Differenzierung und funktionelle und morphologische Erhaltung des Epithels konnte durch Organ- und Zellkulturen (teilweise auch Transplantation des Gewebes in Wirtstiere) bewiesen werden. Die Versuche wurden mit adultem und embryonalem Gewebe von Mäusen und Ratten durchgeführt (LASNITZKI & MIZUNO, 1979, CUNHA et al., 1980; CUNHA et al., 1983, CHUNG & CUNHA, 1983). Dabei wurden identische, homotype (Epithel und Stroma aus verschiedenen Regionen des prostatistischen Urogenitalgewebes), heterotype (Epithel oder Stroma aus verschiedenen anderen Geweben wie Blase, Samenblasendrüse et cetera) und heterospezifische Rekombinanten (Gewebe von Ratte und Maus) unter Androgeneinfluß untersucht.

Wurde fetales Mesenchym des Sinus urogenitalis (LASNITZKI & MIZUNO, 1979) mit Androgen vorbehandelt und daraufhin mit unbehandeltem, fetalen Epithel des Sinus urogenitalis rekombiniert, entwickelte die Mehrzahl der Rekombinanten Drüsenknospen, während im umgekehrten Fall (vorbehandeltes, fetales Epithel des Sinus urogenitalis) die Rekombinanten nur wenige Knospen entwickelten. Außerdem zeigten Rekombinanten von heterotypischem Mesenchym mit Epithel des Sinus urogenitalis keine Erhöhung der Mitoserate und keine Knospenbildung.

Durch Studien an Tfm-Mäusen (testikulär feminisierte Mäuse, maskuline Morphogenese findet trotz vorhandener Androgenproduktion nicht statt, da Rezeptoren für Androgen fehlen) konnte schließlich die Mediatorfunktion des Mesenchyms des Sinus urogenitalis bei der Androgenwirkung auf das Epithel während der embryonalen Morphogenese bewiesen werden (CUNHA et al., 1980; CUNHA, 1984).

Die Existenz von nicht näher identifizierten Induktorstoffen als vermittelnde Substanzen zwischen Mesenchym und Epithel wurde postuliert (CUNHA et al., 1983).

Weiterhin wurde durch heterochronische Rekombinanten (embryonales Gewebe X Gewebe von 1-20 alten Tieren) mit zunehmendem Alter eine

schwächere Ansprechbarkeit des Stromas auf Androgen nachgewiesen (CUNHA et al., 1980).

2.5. Histochemie und Lektine

Im folgenden wird nur kurz auf die markanten Enzyme der Rattenprostata eingegangen. Zur näheren Information sei auf die entsprechenden Übersichtsarbeiten hingewiesen (PRICE & WILLIAMS-ASHMAN, 1961; FRANKS, 1967; BRANDES, 1974; AUMÜLLER, 1979; AUMÜLLER et al., 1985).

Die saure Phosphatase ist im Epithel (in den Golgizisternen- und vesikeln, in den Golgiapparat-assoziierten Lysosomen, den Sekundärlysosomen, in den Sekretgranula), im Lumen und im Stroma (in den Lysosomen der Fibroblasten und der Endothelien) des Ventrallobes anzutreffen.

Die alkalische Phosphatase ist ebenfalls im Epithel, Stroma und Lumen weit verbreitet. Die membrangebundene Enzymaktivität ist am lateralen Teil des Plasmalemm hoch, im basalen Teil mäßig. Auch am Plasmalemm von Fibroblasten und von glatten Muskelzellen sowie im extrazellulären Material läßt sich das Enzym nachweisen. Es kann eine hormonabhängige alkalische Phosphatase (in den Sekretgranula) von einer hormonunabhängigen (in den Lysosomen) unterschieden werden.

Die ATPase weist ein ähnliches Verteilungsmuster wie die alkalische Phosphatase auf (zusätzlich am luminalen Plasmalemm lokalisiert). Die Charakterisierung der drei Enzyme entspricht den Beschreibungen von BRANDES (1974) und AUMÜLLER (1979).

Bemerkenswert ist die Einteilung des prostatistischen Komplexes nach der Ähnlichkeit des Reaktionsmusters der sekretorischen Proteine (AUMÜLLER et al., 1985) in drei Gruppen (VL; LL und SV; DL und Cg), wonach der VL der menschlichen Prostata homolog ist.

Der Laterallappen zeichnet sich vor allem durch seine hohe Zinkkonzen-

tration aus; er ist fähig zur selektiven Aufnahme von Zink⁶⁵ (PRICE & WILLIAMS-ASHMAN, 1961).

Die Faktoren, die einen regulierenden Einfluß auf das Wachstum der Prostata ausüben, sind im einzelnen noch nicht genau bekannt.

Größere Bedeutung erhielt jedoch der von BRUCHOVSKY et al. (1975) geforderte "homeostatic constraint mechanism", der in anderen Untersuchungen bestätigt werden konnte (MÜNTZING, 1981; MARIOTTI & MAWHINNEY, 1981). Demnach wird die Entwicklung der Prostata durch den zunehmenden Kollagengehalt sehr stark beeinflusst. Androgene führen in der Prostata zu einer Stimulierung der Kollagensynthese in den Fibroblasten. Der zunehmende Kollagengehalt würde den gleichfalls Androgen-stimulierten Epithelzellen den nötigen Platz für das Wachstum geben. In der adulten Drüse wird aber ein weiteres Ansteigen des Kollagengehaltes durch ein kollagenolytisches Enzym verhindert. Dieses ist in den von Epithelzellen produzierten Sekreten enthalten.

Nicht zuletzt auch aufgrund dieser Untersuchungen wurde der Extrazellulärmatrix, die wie in den meisten Geweben aus Kollagenen, Glykosaminoglykanen und Glykoproteinen besteht (BARTSCH et al., 1984) größere Beachtung geschenkt. So veränderte sich das Wachstum von Zellen in Kulturen, wenn man die Unterlage mit einer Extrazellulärmatrix (produziert von Korneaendothelzellen) beschichtete (GOSPODAROWICZ et al., 1981, GOSPODAROWICZ, 1984).

Kollagene kommen in mindestens fünf verschiedenen Formen vor. Allen gemeinsam ist ihr Gehalt an Hydroxyprolin und die helikale Struktur (HAY, 1982).

Zu den Glykoproteinen gehören Fibronektin (200.000 Dalton) und Laminin (800.000 Dalton). Beide sind bei der Zelladhäsion von Bedeutung (HAY, 1982; KLEBE & MOCK, 1982).

Zu den Glykosaminoglykanen zählen Chondroitinsulfat (A und C), Heparansulfat (inklusive Heparin), Dermatansulfat, Keratansulfat und Hyaluron-

säure. Diese Heteropolysaccharide bestehen aus langen, linearen, polyanionischen Polysaccharidmolekülen, die an einem Proteinkern kovalent gebunden sind. Proteinkern und Glykosaminoglykan bilden ein Proteoglykan. Die Glykosaminoglykane werden von sich wiederholenden Disaccharideinheiten gebildet, welche Hexuronsäure und Hexosamin enthalten. Im Falle des Keratansulfats wird Hexuronsäure durch Galaktose vertreten (DE KLERK, 1983).

Durch die Verwendung von Lektinen wurde die Möglichkeit geschaffen, unter anderem näheres über die Zuckerzusammensetzung der Glykoproteine in den Zellen zu erfahren (Übersichtsarbeiten: SHARON & LIS, 1974; LIS & SHARON, 1977; BROWN, 1978; ROTH, 1978; GOLDSTEIN & HAYES 1978). Die Lektine können definiert werden als "proteins of nonimmunoglobulin nature capable of specific recognition and reversible binding to carbohydrate moieties of complex carbohydrates without altering the covalent structure of any of the recognized glycosyl ligands" (SCHINKO, 1986; zitiert nach KO-COUREK & HOREJSI, 1983).

Speziell über die Prostata liegen erst wenige Untersuchungen vor. So wurden altersabhängige Veränderungen in der Zuckerzusammensetzung der Membranen des menschlichen Prostataepithels beobachtet (BISCHOF & AU-MÜLLER, 1982; SEITZ, 1984; DE KLERK, 1985). Schon etwas früher wurde auf die Möglichkeit zur Unterscheidung zwischen normalem und karzinomatösem Gewebe durch Con A-Hämadsorption hingewiesen (OISHI et al., 1981). Unterschiede hinsichtlich der Glykosaminoglykanzusammensetzung zwischen normalem und hyperplastischem Prostatagewebe des Menschen beschreibt DE KLERK (1983). Außerdem konnten Lektin-bindende Struktur- und Sekretproteine von normalem und malignem, entartetem Gewebe identifiziert werden (PRAMOD et al., 1984). Aufgrund der histochemischen Ähnlichkeit zur Prostata des Menschen sind somit auch Untersuchungen mit Lektinen am ventralen Prostatagewebe der Ratte (MARTIKAINEN et al., 1986) besser interpretierbar.

3. MATERIAL UND METHODIK

3.1. Untersuchungsmaterial

Es wurden vierzig männliche Wistarratten definierter Altersstufen* verwendet. Die Tiere erhielten Wasser und Futter ("Alleinfutter für Versuchstiere R+M - H 1003" der Firma "Alma-Futter, Friedrich Botzenhardt KG, 8960 Kempten/Allgäu") ad libidum. Mit fünf Wochen wurden die Ratten abgesetzt.

Je zwei Tiere aus dem gleichen Wurf wurden mit Erreichen eines bestimmten Alters ausgewählt. Die Festsetzung bestimmter zeitlicher Intervalle ergab sich aufgrund der Literaturhinweise hinsichtlich Sekretionsbeginn der Prostata und hormoneller Beeinflussung derselben während der Entwicklung. Untersucht wurde in einer ersten Serie am 1.,2.,3.,4.,5.,7.,10., 11.,12.,13.,14.,15. Tag und in einer zweiten Serie, am 17.,19.,21.,24.,26., 28.,33. und 38. Tag.

3.2. Probengewinnung und Fixierung

Die Entnahme der akzessorischen Geschlechtsdrüsen erfolgte in tiefer Äthernarkose. Dabei wurde wie folgt vorgegangen.

Zuerst wurde ein großzügiger Hautschnitt von postumbilikal bis auf Höhe der ersten Rippe angelegt. Unter Schonung der Eingeweide wurde der Schnitt nach kaudal, postumbilikal jeweils abbiegend in Richtung der Gliedmaßenenden und nach kranial vergrößert; kranial wurde das Cavum

* Für die Überlassung der Tiere aus dem Tierstall des Instituts für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität München danke ich herzlich Herrn Prof. Dr. med. vet. K.Tempel.

thoracicum eröffnet. Entlastungsschnitte nach lateral wurden auf Höhe der letzten Rippe durchgeführt. Danach wurde das Diaphragma entlang der Brustkorbwandung abgetrennt. Um genügend Raum für die Perfusion zu schaffen, wurden die Rippen ventrolateral durchtrennt und das Sternum bei den älteren Tieren möglichst kranial mit einer Klemme gefaßt und sein kaudaler Teil abgesetzt. Bei den jüngeren Tieren wurde das Sternum nach kranial umgebogen und im Halswirbelbereich fixiert (bei den älteren Tieren wurde hier ebenfalls eine Klemme gesetzt). Durch dieses Vorgehen wurden einerseits Blutverluste über die Arteria thoracica interna vermieden, andererseits das Zirkulationsvolumen herabgesetzt. Aus gleichem Grund erfolgte eine Ligatur am Darmgekröse, nahe an seinem Ansatz. Die verwendeten Spül- und Fixierungsflüssigkeiten setzten sich wie folgt zusammen:

Spülflüssigkeit für lichtmikroskopische Fixierung

0,9%ige isotone Kochsalzlösung, 37 °C

Spülflüssigkeit für elektronenmikroskopische Fixierung

0,9%ige isotone Kochsalzlösung, 37 °C, zu 2% Polyvinylpyrrolidon (PVP, Merck, Darmstadt) enthaltend

Fixierungslösung für lichtmikroskopische Untersuchung

Bouin'sche Lösung, 20 °C

Fixierungslösung für elektronenmikroskopische Untersuchung

3%iges Glutaraldehyd (GAH), zu 4% PVP und zu 0,05% Kalziumchlorid enthaltend, 20 °C, pH 7,4 in 0,15 M Natriumcacodylatpuffer

3%iges GAH, 20 °C, pH 7,4 in 0,15 M Natriumcacodylatpuffer

Für die Perfusion wurden folgende Geräte verwendet:

Spritzen mit 5-20 ml Volumeninhalt

Knopfkanülen, Außendurchmesser 0,5-0,6 mm

PVC - Plastikschauch, Innendurchmesser 0,5 mm

Glaspipetten, über der Flamme ausgezogen, Durchmesser 0,1-0,2 mm

Anfangs wurde noch bei älteren Tieren mit einem starren System (Spritze-Knopfkanüle) perfundiert. Dies wurde sehr schnell durch ein beweglicheres Spritzen-Schlauch-Pipettensystem ersetzt.

Das Perfusionssystem (Spritze-Schlauch-Pipette) wurde zunächst luftblasenfrei mit Spülflüssigkeit gefüllt. Nach Punktion des Herzens, kaudolateral am linken Ventrikel, wurde die Spülflüssigkeit unter mäßigem Druck eingebracht. Bei geglückter Punktion stellte sich daraufhin der linke Ventrikel deutlich dar. Per incisionem wurde am rechten Herzohr eine Abflußmöglichkeit geschaffen. Die nun applizierte Menge an Spülflüssigkeit richtete sich nach dem Zeitpunkt, an dem die abfließende Flüssigkeit klar wurde (5 ml - 100 ml). Die Spritze wurde dann gewechselt und Bouin'sche Lösung beziehungsweise GAH 3%ig (mit PVP und Kalziumchlorid), in Anlehnung an GORGAS und ZAAR (1984), perfundiert.

Der Erfolg der Perfusion war bei der Spülung durch das Blasserwerden des gesamten Körpers, vor allem auch am Leerlaufen der oberflächlich am Hoden verlaufenden Gefäße ersichtlich. Analog dazu war eine Gelbfärbung bei der Bouin'schen Lösung und ein Blasserwerden bei der GAH-Perfusion zu beobachten. Bei letzterer trat zusätzlich eine Kontraktion der Muskulatur auf, die zu einer Versteifung des gesamten Körpers führte.

Das Gewebe wurde nach der Bouin-Fixierung großzügig im Block entnommen. Der Block enthielt zentral Blase mit Blasenhalz, kranial noch die Samenblasendrüsen, kaudal die im Fettgewebe eingelagerten Anteile der ventralen Prostata, lateral die nähere Umgebung der lateralen Prostatalappen und dorsal den sagittal durchtrennten Enddarm, der dann entfernt wurde. Das Gewebe wurde direkt nach der Entnahme in frische Bouin'sche Lösung gelegt und dort 24 Stunden lang nachfixiert.

Bei der GAH-Fixierung wurde unter der Stereolupe der ventrale Lappen generell isoliert, bei den älteren Tieren noch in Würfel mit 1mm Kantenlänge unterteilt, bei den jüngsten Tieren aufgrund der Größenverhältnisse nicht mehr. Die lateralen Lappen wurden nur bis zum 10. Tag isoliert. Bei

den jüngeren Stadien war diese Trennung präparatorisch nicht mehr sinnvoll. Sie verblieben zusammen mit den Dorsallappen an ihrer Stelle. Bei Präparation unter der Lupe befand sich das Gewebe in reinem 3%igen GAH. Die Gewebeproben wurden nach Beendigung der Perfusion insgesamt noch drei Stunden in reiner 3%iger GAH-Lösung belassen.

3.3. Einbettung für die lichtmikroskopische Untersuchung

Nach 24-stündiger Nachfixierung in Bouin'scher Lösung wurden die Proben in 70%iges Äthanol, das nach je 24 Stunden insgesamt dreimal gewechselt wurde, eingelegt.

Die automatische Einbettung (Shandon Duplex Processor) über aufsteigende Alkoholreihen, über Xylol ins Paraplast schloß sich an. Nach dem Ausgießen und Aufblocken wurden 5-7µm dicke Schnitte hergestellt (Rotationsmikrotom 1512 und Schlittenmikrotom 28155 der Firma Leitz).

Die lichtmikroskopischen Präparate wurden routinemäßig nach den Anleitungen von ROMEIS (1968) mit Hämalaun/Eosin, Alzianblau, Perjodsäure-Schiff'schem Reagenz und nach Masson-Goldner gefärbt.

Die Auswertung und Fotodokumentation erfolgte am Leitz Dialux 20®.

3.4 Einbettung für die elektronenmikroskopische Untersuchung

Nach dreistündiger Fixierung in 3%igem GAH wurden die Gewebeproben für mindestens 12 Stunden in Waschlösung (0,2 M Saccharose-Natriumcacodylatpuffer, 4 °C, pH 7,3) eingebracht und anschließend mit 1%iger Osmiumsäure in 0,15 M Natriumcacodylatpuffer, pH 7,4 nachfixiert.

Folgende weitere Schritte schlossen sich an:

Waschung	3 X 10 Minuten in Waschlösung
Entwässerung	2 X 30 Minuten in 50%igem Azeton
	2 X 30 Minuten in 70%igem Azeton
	2 X 30 Minuten in 90%igem Azeton
	4 X 30 Minuten in 100%igem Azeton
Einbettung	12 Stunden in einem Araldit/Azetongemisch (1:3)
	12 Stunden in einem Araldit/Azetongemisch (1:1)
	12 Stunden in einem Araldit/Azetongemisch (3:1)
	24 Stunden in reinem Araldit
Polimerisation	24 Stunden bei 35 °C
	48 Stunden bei 45 °C

Bei einigen Proben wurde ein wesentlich kürzeres Einbettungsverfahren (nur 14 Stunden von der ersten Äthanolbehandlung bis zum Beginn der Polymerisation) durchgeführt. Es wurde dabei wie folgt vorgegangen.

Waschung	3 X 10 Minuten in Waschlösung, 4 °C
Entwässerung	2 X 10 Minuten in 70%igem Äthanol, 4 °C
	2 X 10 Minuten in 90%igem Äthanol, 4 °C
	2 X 10 Minuten in 100%igem Äthanol, 4 °C
	2 X 10 Minuten in 100%igem Äthanol, 20 °C
Einbettung	2 X 15 Minuten in reinem Propylenoxid, 20 °C
	30 Minuten im Propylenoxid/Aralditgemisch, 20 °C, (1:1)
	12 Stunden in reinem Araldit, 20 °C
Polimerisation	24 Stunden bei 35 °C
	48 Stunden bei 45 °C

Am LKB-Ultratome[®], Type 8810 A, wurden Semidünnschnitte von ca 1 µm

Stärke hergestellt, die routinemäßig mit Methylenblau gefärbt wurden. Zusätzlich wurden Schnitte einer Basalmembranfärbung nach AMSEL-GRUBER & SINOWATZ (1986) unterzogen.

Für die Elektronenmikroskopie wurden am gleichen Mikrotom silberfarbene Schnitte gewonnen und mit Bleicitrat nach REYNOLDS (1963) und Uranylacetat im 2168 Ultrastainer, LKB/Bromma kontrastiert.

Die Auswertung und Fotodokumentation der für die Lichtmikroskopie bestimmten Schnitte erfolgte am Leitz Dialux 20®.

Für die Auswertung und Fotodokumentation der elektronenmikroskopischen Schnitte wurde ein Zeiss-Elektronenmikroskop 902 benutzt.

3.5 Lektine

Zum direkten Nachweis der Lektinbindungsstellen am Ventrallappen wurden folgende mit Fluorescein Isothiocyanat (FITC) markierte Lektine (bezogen über Medac GmbH Hamburg; Hersteller E.Y. Laboratories, Inc., P.O. Box 1787, San Mateo, CA 94401) verwendet.

- **Concavalin A (Con A)**, gewonnen aus *Canavalia ensiformis*, bindet an α -D-Mannose > α -D-Glukose > α -D-N-azetyl-glukosamin; MW 104.000 (pH 7,0), vier Untereinheiten zu je 26.000; kein Zucker im Molekül nachweisbar; Kalzium- und Manganionen vorhanden.
- **Weizenkeim-Agglutinin (WGA)**, gewonnen aus *Triticum vulgaris*, bindet an $(\beta (1-4)\text{-D-N-azetyl-glukosamin})_3$ > $(\beta (1-4)\text{-D-N-azetyl-glukosamin})_2$; MW 36.000, zwei Untereinheiten zu je 18.000; Glykoprotein (Kohlenhydratanteil 5,2-7,2 %), relativ niedriger Gehalt an Cystein und Methionin, Kalzium-, Mangan- und Zinkionen vorhanden.
- **Erdnuß-Agglutinin (PNA)**, gewonnen aus *Arachis hypogaea*, bindet an β -D-Galaktose-(1-3)-N-azetyl-galaktosamin > α - und β -D-Ga-

laktose; MW 110.000, vier Untereinheiten zu je 27.000 bis 28.000; kein Zucker im Molekül nachweisbar; relativ niedriger Gehalt an Methionin, Trypsin und Histidin, bei relativ hohem Gehalt an sauren und basischen Aminosäuren; Cystein fehlt.

- **Dolichos biflorus-Agglutinin (DBA)**, gewonnen aus *Dolichos biflorus*, bindet an **α -D-N-azetyl-galaktosamin**; MW zirka 110.000, vier Untereinheiten zu je 26.500; Glykoprotein, im Kohlenhydratanteil 2% Hexose vertreten; hoher Anteil an Asparaginsäure und Serin, keine schwefelhaltigen Aminosäuren enthaltend (PLENDL & SCHMAHL, 1986).
- **Rizinus communis I-Agglutinin (RCA-I)**, gewonnen aus *Rizinus communis*, bindet an **β -D-Galaktose > α -D-Galaktose**; MW 120.000, vier Untereinheiten zu je 31.000 und 34.000 (Angaben in der Literatur leicht differierend); Glykoprotein (Kohlenhydratanteil 5,5-6%); relativ niedriger Anteil an Cystein und Methionin; (wenn nicht anders angegeben erfolgte die Beschreibung nach GOLDSTEIN & HAYES, 1978);

PNA und DBA binden nur an ihre spezifischen Zucker, wenn diese nicht-reduzierend, terminal gebunden vorliegen, Con A und RCA I dagegen auch, wenn die spezifischen Zucker in einer linearen Molekülkette eingebaut sind. Für eine starke Bindung von WGA müssen zwei bis drei Moleküle des spezifischen Zuckers terminal vorliegen (GALLAGHER, 1984).

Zum Nachweis von Lektinbindungsstellen wurden Paraffinschnitte in Xylol entparaffinisiert, über eine absteigende Alkoholreihe rehydriert und anschließend für 10 Minuten in 0.01 M PBS-Lösung (pH 7,0) gewaschen. Nach Lufttrocknung wurden die Schnitte mit dem jeweiligen Lektin in einer feuchten Kammer bei Raumtemperatur für 30 Minuten inkubiert. Die nach Vorversuchen ermittelte, angewandte, optimale Konzentration für Con A, WGA, PNA und RCA I betrug 0,02 mg/ml, für DBA dagegen 0,04 mg/ml. Die Entfernung des überschüssigen Lektins durch dreimaliges Spülen mit 0.01 M PBS-Lösung (pH 7,0) und die Konservierung in eigenfluoreszenzfreien, wasserlöslichen Eindeckelmitteln (Fluorostab®) schloß die Präparation ab.

Es wurden sowohl Negativkontrollen (Behandlung der Schnitte ohne/mit PBS) durchgeführt als auch eine Überprüfung der Bindungsspezifität des jeweiligen Lektins (kompetitive Hemmung mit den entsprechenden inhibitorisch wirkenden Zuckern gemäß der Landsteiner-Hapten-Inhibitionstechnik (GOLDSTEIN & HAYES, 1978)) vorgenommen.

4. ERGEBNISSE

4.1. Entwicklung der ventralen Prostatalappen

4.1.1. Untersuchungstag 1 - 5

Am ersten Tag sind bereits Knospen der ventralen Prostata in der reich kapillarisierten Bindegewebsverdichtung, die ventral der Urethra liegt, vorhanden. In den folgenden Tagen des dichotomen Wachstums befinden sich jeweils zwei bis vier Ausknospungen in einem abgegrenzten Areal; diese Areale sind durch dichter strukturiertes Bindegewebe ausgezeichnet und durch Straßen lockeren Bindegewebes voneinander getrennt. Die Mehrzahl der Knospen zeigen keine Lumina. Die Lumenbildung setzt allerdings schon mit dem zweiten, deutlicher mit dem dritten Tag in den Gangaussprossungen ein, und dehnt sich während der weiteren Entwicklung auf die Epithelknospen in der Peripherie aus. Ein Lumeninhalt ist noch nicht erkennbar. An einigen Stellen zeichnet sich bereits ab dem 3. Tag eine Einschichtigkeit des Epithels ab; aufgrund der räumlichen Enge erscheint es hochprismatisch.

Die längsovalen, chromatinreichen, verhältnismäßig großen Zellkerne liegen bevorzugt basal, weniger oft zentral. Einziehungen an der Kernmembran sind auch im Elektronenmikroskop selten zu sehen; nur manche Zellkerne zeigen eine unregelmäßige Kontur. Ein, seltener zwei deutliche Nukleoli liegen exzentrisch oder randständig im Kern. Die Anfärbarkeit des Kerns ist je nach Funktionszustand der Zelle verschieden, insgesamt gesehen aber gut. Der Heterochromatinanteil ist gering. Adluminal gelegene Mitosen sind häufig.

Das Zytoplasma ist schwach anfärbbar und zeigt im HE-gefärbten Präparat

mäßige Eosinophilie, im supranukleären Bereich leichte Basophilie; es ist wabig vernetzt mit wenig grießeligem, scholligem Inhalt. Elektronenmikroskopisch ist das rER durch einige kurze Stränge vertreten; der Golgiapparat mit seinen Zisternen ist deutlich ausgebildet. Viele freie Ribosomen sind ebenso wie einige kleinere, runde Mitochondrien vom Cristae-Typ überall im Zytoplasma verteilt.

Nur wenige der basal gelegenen Zellen sind eindeutig als Basalzellen anzusprechen; der prominente, dichte Kern mit einem exzentrisch gelegenen, oft undeutlichen Nukleolus wird von einem dichteren, schmalen Zytoplasmasaum umgeben. Die Zellen haben meist dreieckige Form.

Teilweise besitzen die Knospen weite Interzellularspalten, in die die Zellen mit fingerförmigen Fortsätzen hineinragen. Im Elektronenmikroskop sind vor allem in den zentralen Teilen des Sprosses ausgedehnte "junctional complexes" zu erkennen, die benachbarte Zellen miteinander verbinden.

Die Basalmembran ist gut ausgebildet und wird von einer geringen Menge kollagener Fasern unterlagert; lichtmikroskopisch stellt sie sich mit geringfügigen Unterschieden während der gesamten postnatalen Entwicklung bei den verschiedenen Färbungen gut dar.

An die Epithelsprossen schließen sich zirka drei dicht aufeinanderfolgende Lagen langgestreckter Bindegewebszellen an; es können aber bis zu sechs Schichten auftreten, wobei dann die Zellen dieser Schicht abgeflachter sind. Allgemein ist zu bemerken, daß peripher diese Bindegewebsverdichtung um die Knospen wesentlich schwächer ausgebildet ist als in den gangnäheren Bereichen der Knospen. Lichtmikroskopisch scheint die innere Schicht der Basalmembran eng anzuliegen; ihre Zellen besitzen lange Ausläufer und die Zellkerne sind kompakter als die der folgenden ein bis zwei Schichten. Sind mehrere Lagen vorhanden, wechseln sich diese zwei Zelltypen mehr oder weniger regelmäßig ab. Auch hier liegen wie in den Knospen teilweise weite Interzellularspalten vor, in die sich die zytoplas-

matischen Fortsätze dieser Zellen erstrecken. All diese Zellen mit ihren langgestreckten Zellkernen haben, wie das Elektronenmikroskop zeigt, wesentliche Schritte der Differenzierung in Richtung Fibroblasten (basalmembrannah Schicht) beziehungsweise glatte Muskelzellen (basalmembranferne Schicht) hinter sich. In den fibroblastenähnlichen Zellen fallen längere Stränge von RER, in den darauffolgenden praesumptiven Muskelzellen eine größere Anzahl von Mikropinozytosebläschen an der Zellmembran auf; zum Teil sind schon Myofilamente vorhanden. Zwischen den Zellen befinden sich lockere, wahrscheinlich Retikulinfasern und amorphe Grundsubstanz, nur vereinzelt kollagene Fasern.

Außerhalb dieser Schichten sind im vergleichsweise lockerer strukturierten Bindegewebe geweitete Kapillaren mit relativ dünnem Endothel gelegen. Viele undifferenzierte Mesenchymzellen liegen vor, die ein fortsatzreiches Zytoplasma und einen großen Zellkern mit deutlichem Nukleolus aufweisen.

Mastzellen treten während der gesamten Entwicklung häufig auf, allein oder in Gruppen angeordnet sind sie oft blutgefäßnah zu finden

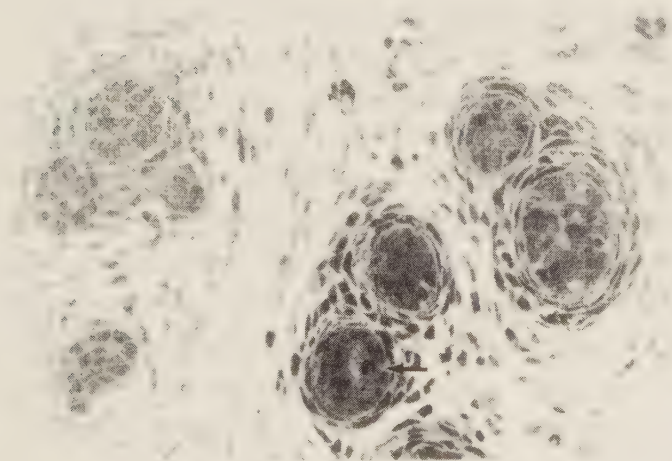
Die fünf bis sieben Gänge je Lappen haben ein deutliches Lumen und lassen zunächst noch ein kubisch, zweischichtiges Epithel erkennen; ihre basal bis zentral gelegenen Kerne dominieren über das wenige, schwach eosinophile, unauffällige Zytoplasma.

Das Bindegewebe um die Gänge ist ähnlich angeordnet wie bei den gangnahen Knospen, obgleich dies durch die Lage der Gänge im stärker verdichteten und gut kapillarisierten, urethranahen Bindegewebe weniger deutlich wird.

Abb. 1: Urogenitalsinus, 1. Tag.
Die nach ventral (V),
beziehungsweise nach
dorsolateral (D, L)
ausgesproßten Gänge
der jeweiligen Lappen
weisen an ihrem Ursprung
bereits Lumina auf.
H.E.-Färbung, x 120



Abb. 2: VL, 2. Tag. Zum Zentrum hin (rechts) ist die bindegewebige Umscheidung ausgeprägter
als weiter peripher (links). Adluminale Zellteilung (Pfeil).
Methylenblaufärbung am Semidünnschnitt, x 480



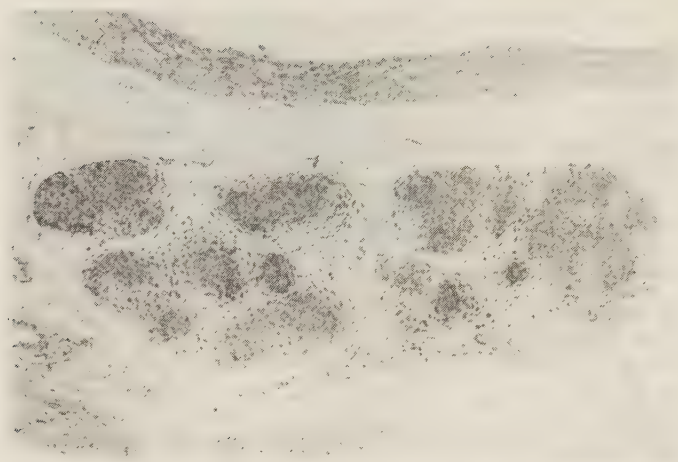


Abb. 3: VL, 4. Tag. Die Lobullierung des Drüsengewebes ist bereits erkennbar.
Die Knospen zeigen keine Lumina. PAS-Färbung, x 120

4.1.2. Untersuchungstag 7 - 12

Die Anzahl der Knospen und Alveolen pro Flächeneinheit nimmt weiter zu, wodurch der Anteil des lockeren Bindegewebes zwischen den Knospen relativ abnimmt. Lumina zeigen sich zuerst in den weiter zentral gelegenen Alveolen, später auch zunehmend in den peripher gelegenen.

In ihnen läßt sich elektronenmikroskopisch bereits mit dem 7. Tag feinkörniges, grießeliges Sekretionsmaterial nachweisen, lichtmikroskopisch dagegen erst mit dem 10. Tag. Bei der Alzianblaufärbung erscheint das Sekret vorerst blaßbläulich, nach Färbung mit PAS-Reagenz schwach rötlich.

Bevor die Veränderungen an den Epithelzellen beschrieben werden, sei darauf hingewiesen, daß in ein und derselben Alveole durchaus Zellen

unterschiedlichen Differenzierungsgrades nebeneinander liegen können, also die Entwicklung des Epithels einer Drüsenalveole nicht streng synchron verläuft.

Die Kern-Plasma-Relation verschiebt sich während der weiteren Entwicklung zugunsten des Plasmas. Am 12. Tag liegen die Kerne nahezu alle basal. Einbuchtungen sind an der Kernmembran der differenzierten Zellen mit dem 12. Tag häufiger zu beobachten. Oft sind jetzt auch zwei Nukleoli im Kern vorhanden (stärkste Frequenz um den 12. Tag). Ebenfalls mit diesem Tag ist ein Anstieg in der Mitoserate zu verzeichnen.

Das Zytoplasma erscheint bei manchen Zellen nach HE-Färbung fädig vernetzt. Ein helleres Areal in der Mitte zwischen apikalem Kernpol und Zellapex ist bereits ab dem 10. Tag, in den folgenden zwei Tagen immer häufiger nachweisbar. Mit dem 11. Tag wird iuxtanukleär die Basophilie stärker. Diese entspricht elektronenmikroskopisch dem rER, das nun in einigen Zellen deutlich vermehrte und verlängerte Zisternen ausgebildet hat. Polysomen sind im Zytoplasma zahlreich. Das hellere Areal entspricht der Golgiregion (Golgiapparat und assoziierte Vesikel), da sich bereits mit dem 7. Tag ein gut ausgebildeter Golgiapparat elektronenmikroskopisch nachweisen läßt, der jedoch lichtmikroskopisch nicht erkennbar ist. Ab dem 10. Tag kommen zu den 6-7 Golgizisternen mehr und mehr assoziierte Vesikel hinzu, von denen einige elektronendichtes, exzentrisch gelegenes Material beinhalten. Apikal lassen sich elektronenmikroskopisch bereits mit dem 7. Tag viel helle, kleine Vesikel nachweisen, die dann vom 10. Tag an unterschiedliche Größe besitzen und in ihrem Innern elektronendichtes, exzentrisch gelegenes Material enthalten. Lichtmikroskopisch läßt sich dies nur am Semidünnschnitt deutlich darstellen. Am Paraffinschnitt ist eine apikal helle Region (HE) nur undeutlich ausgebildet. An der luminalen Zelloberfläche, die bei den differenzierteren Zellen konvex vorgewölbt ist, sind im Elektronenmikroskop mit dem 7. Tag vereinzelt Mikrovilli nach-

weisbar. Apikale "junctional complexes" zwischen benachbarten Zellmembranen sind regelmäßig zu finden.

Mit zunehmendem Alter sind, im Semidünnschnitt gut erkennbar, dichtere, schmalere, stiftartige Zellen ins Epithel eingestreut. Sie besitzen einen länglichen, dichten Zellkern und weniger rER; ihr Golgiapparat ist etwas kleiner, aber gut ausgebildet. Mitochondrien vom Cristae-Typ sind im Zytoplasma verstreut. In der apikalen, schmal zulaufenden Region sind diese Zellen über "junctional complexes" mit der benachbarten Zelle verbunden. Diese Zellen können vereinzelt oder in Gruppen bis zu drei Stück auftreten. Manche dieser Zellen ähneln sehr stark den Basalzellen und unterscheiden sich von diesen nur insofern, als daß ihr Zytoplasma das Lumen erreicht. Die Basalzellen sind nun klar zu identifizieren und zeigen im Elektronenmikroskop im Vergleich zu den Epithelzellkernen relativ mehr Heterochromatin in ihren kleineren Kernen und in ihrem organellenarmen Zytoplasma vor allem freie Ribosomen.

Die peripher um die Drüsenalveolen gelegenen Bindegewebszellen werden zunehmend flacher. Den direkt unter der deutlichen Basalmembran befindlichen Fibroblasten mit ihren langen, feinen Ausläufern folgen die glatten Muskelzellen mit ihren länglichen Zellkernen. Ihr Zytoplasma weist mit fortschreitender Differenzierung eine Zunahme der Myofilamente auf. Die beginnende Ausbildung einer basalmembranartigen Schicht um die Muskelzelle am 10. Tag, die Mikropinozytose und der Gehalt an Myofilamenten zeigen, daß die glatten Muskelzellen am 12. Tag weitgehend ausdifferenziert sind. Spezielle Kontaktstrukturen zwischen den Muskelzellen in Form einer Ausstülpung der einen Muskelzelle, die in einer napfförmigen Vertiefung der anderen Muskelzelle zu liegen kommt, können regelmäßig beobachtet werden. Lichtmikroskopisch (Färbung nach Masson-Goldner) sind erst vom 10. Tag an die Fibroblasten aufgrund ihres unterschiedlichen Farbeverhaltens von den glatten Muskelzellen zu unterscheiden.

Die Kapillaren im Bindegewebe beginnen ab dem 10. Tag engen Kontakt zur Alveole aufzunehmen, sie liegen dann dicht unter der Basalmembran, wobei sich dünne Fibroblastenausläufer oft noch zwischen das Endothel und die Basalmembran schieben. Insgesamt steigt die Kapillardichte ab dem 10. Tag deutlich an. Mitosen im Bindegewebe sind zu diesem Zeitpunkt noch häufig. Um den 10. bis 12. Tag steigt auch die Zahl der Mastzellen geringfügig an.

Die Gänge im Drüsenbereich besitzen eine ähnlich fibromuskuläre Wand wie die Alveolen, sie zeichnen sich aber durch einen etwas stärkeren Muskelmantel (4-6 Schichten) aus. Ihr Epithel ist hochprismatisch einschichtig. Die Kerne liegen mehr basal, das schwach eosinophile Zytoplasma ist schollig, wabig vernetzt; eine Hofbildung um den Kern ist manchmal zu beobachten.

Die Ganganteile, die nahe der Urethra verlaufen, sind ins verdichtete Bindegewebe eingebettet, das auch einige, um die Gänge angeordnete, glatte Muskelzellen enthält. Das Epithel dort ist einschichtig hochprismatisch. Die Kern-Plasma-Relation beginnt sich zugunsten des Kerns zu verschieben. Das Zytoplasma ähnelt dem der Gangepithelzellen im Drüsenbereich. Mitosen in den Gangepithelien sind noch verhältnismäßig häufig.

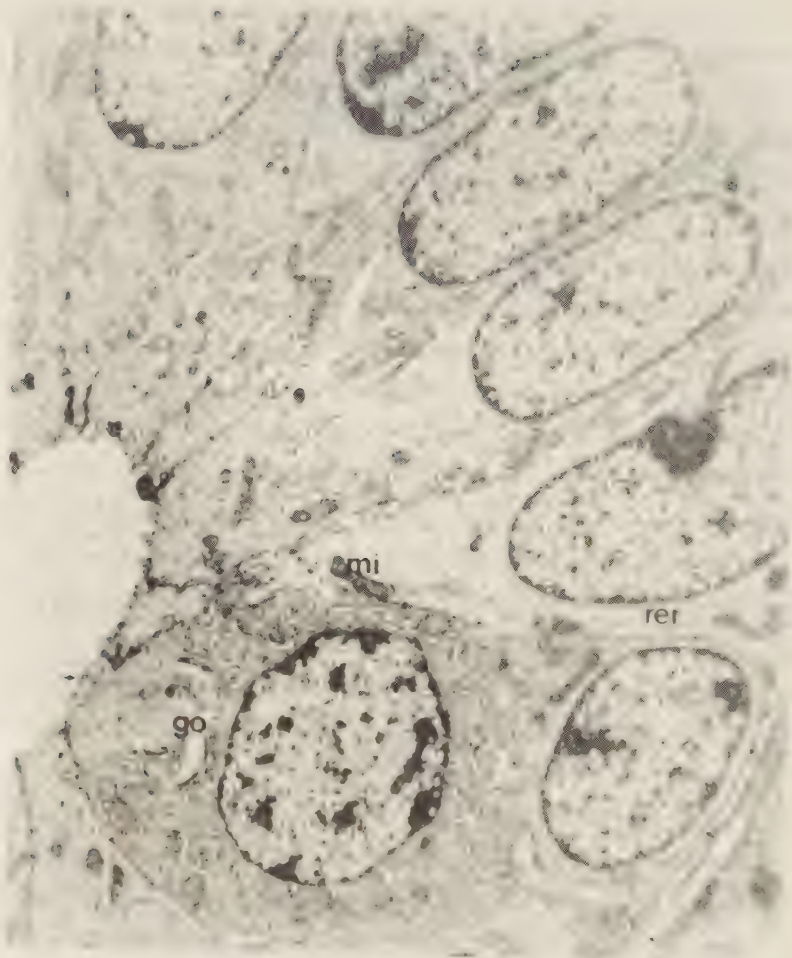


Abb. 4. VL, 7. Tag. Apikal wenige Mikrovilli (Pfeile), an denen Sekretspuren haften. Fingerförmige Ausstülpungen der lateralen Zellmembran in die Interzellularspalten hinein. Die Basalmembran ist deutlich ausgeprägt (Pfeile im rechten unteren Bildteil). Golgi-Komplex (go), Mitochondrium (mi), raues endoplasmatisches Reticulum (rer). Elektronenmikroskopische Aufnahme, $\times 8500$.

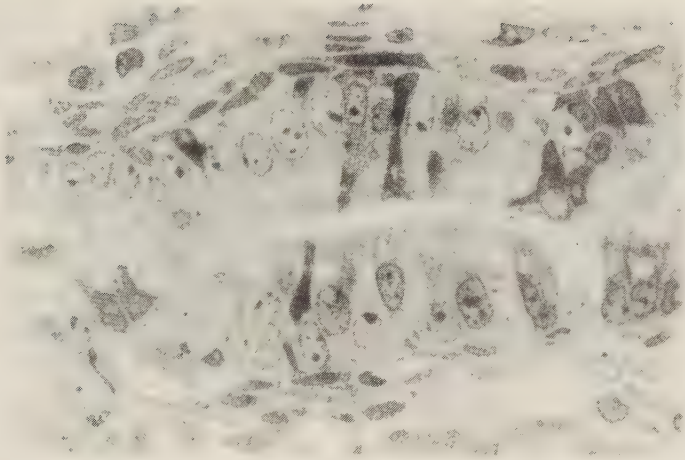


Abb. 5: VL, 11.Tag. Über der supranukleären hellen Golgiregion sind luminal kleine Vesikel sichtbar. Dichter anfärbbare Zellen sind ins Epithel eingestreut. In ihrer Entwicklung unterschiedlich weit fortgeschrittene Zellen liegen wie auch an den folgenden Tagen nebeneinander. Methylenblaufärbung am Semidünnschnitt, x 1200

4.1.3. Untersuchungstag 13 – 17

Der Anteil des Bindegewebes hat sich jetzt relativ zu den Alveolen deutlich vermindert. Mit dem 17. Tag weisen auch die peripher gelegenen Alveolen Lumina auf. Die mehr zentral gelegenen, glattwandigen Alveolen besitzen immer ein etwas niedrigeres Epithel als die peripher gelegenen, mit Einfaltungen versehenen Alveolen.

Das Sekret nimmt in diesen Tagen an Menge und an Intensität der Anfärbbarkeit zu. Am Paraffinschnitt lassen sich im griebeligen, teilweise vernetzten, mäßig eosinophilen Sekret größere, runde Sekretröpfchen nachweisen; im Semidünnschnitt färbt sich ein Teil davon stark an. Zusätzlich kommen vereinzelt schollige Sekretmassen vor.

Die ründovalen, von jetzt ab gut anfärbbaren Kerne der Epithelzellen liegen

nun alle im unteren Drittel der Zelle. Im Elektronenmikroskop ist ihr relativ hoher Gehalt an Euchromatin sichtbar. Das Heterochromatin ist vor allem nahe der Kernmembran lokalisiert. Die Zahl der Nukleoli nimmt wieder ab. Mitosen sind in diesem Zeitraum zahlreich (Beginn am 12. Tag). Die Unterteilung in verschiedene Kompartimente im Zytoplasma ist lichtmikroskopisch gut erkennbar. So folgt den iuxtanukleären Anteilen (lichtmikroskopisch basophil, schollig, fädig) des rERs die hellere blaß-eosinophile, wabige Golgiregion; daran schließt sich wieder rER an, dem apikal die an sekretorischen Vesikeln reiche Zone vorgelagert ist. Elektronenmikroskopisch zeigt sich, daß das rER gut ausgebildet und teilweise dilatiert ist; konzentrisch angeordnete Zisternen sind oft zu beobachten. Der Golgiapparat ist unverändert. Lichtmikroskopisch sind Vakuolen und Vesikel beziehungsweise der helle, apikale Saum deutlich auszumachen. Die Feinstruktur der luminalen Zellmembran zeigt wenige, kleine, aber regelmäßig angeordnete Mikrovilli.

Im Semidünnschnitt lassen sich vereinzelt dunklere Zellen im Drüsenepithel nachweisen. Auch im Paraffinschnitt sind jetzt vereinzelt intensiver angefärbte Zellen bei den verschiedenen Färbungen zu sehen.

Die Basalzellen haben sich nicht verändert.

Die Fibroblasten und die an Myofilamenten reichen glatten Muskelzellen sind stark abgeplattet und bilden die zwei- bis dreilagige Schicht um die Alveolen. Die Kapillardichte nimmt bis zum 17. Tag zu. Die Zahl der Mitosen im Bindegewebe nimmt ab.

Die Kern-Plasma-Relation der jetzt kubisch bis hochprismatischen Gangepithelzellen verschiebt sich weiter zugunsten des nun zentralständigen Kerns, der vermehrt Einbuchtungen aufweist. Die Anzahl der Mitosen im Gangbereich nimmt langsam ab. Das Zytoplasma ist in der Struktur unverändert. Basalzellen sind ab diesem Zeitraum deutlich zu erkennen. Dunkle, intensiver gefärbte Zellen sind nur sehr selten im Gangepithel zu finden.

Exklusiv am 15. Tag kann Zelldetritus im Lumen (Zellen mit pyknotischem Kern) nachgewiesen werden.

Das Bindegewebe bildet an den jetzt gut erkennbaren, vorgeschalteten Sammelgängen 3-4 Schichten und an den Gängen im Drüsenbereich 6-8 Schichten von vorwiegend glatten Muskelzellen aus; Fibroblasten liegen unmittelbar unter dem Epithel und eingestreut zwischen den glatten Muskelzellen. Urethranah sind die Gänge unverändert in dichtes Bindegewebe eingebettet.



Abb. 6: VL, 13. Tag. Zunehmend deutlicher stellt sich im Lumen Sekret dar. Subepithelial verlaufende Kapillaren, die vereinzelt schon am 10. Tag zu beobachten sind, treten nun häufiger auf. Methylenblaufärbung am Semidünnschnitt, $\times 480$

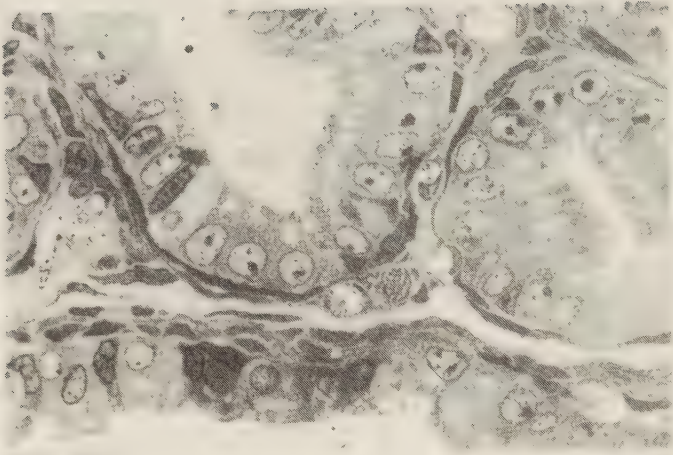


Abb. 7: VL, 15. Tag. Das etwas unterschiedlich hohe Epithel besitzt einige typische sekretorische Drüsenzellen und eindeutig identifizierbare, meist dreieckige Basalzellen. Methylenblaufärbung am Semidünnschnitt, x 1200

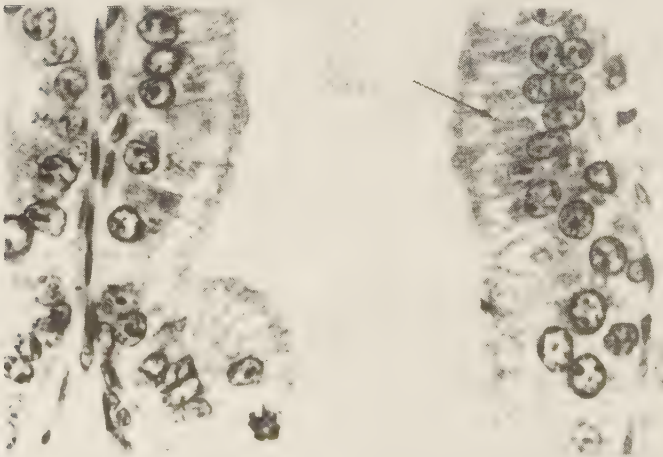


Abb. 8: VL, 17. Tag. Supranukleär stellt sich das ER in Form von Strängen (Pfeil) dar. H.E.-Färbung, x 1200

4.1.4. Untersuchungstag 19 – 26

Der relative Anteil der Alveolen an der Drüse hat durch die Vergrößerung der Alveolendurchmesser weiter zugenommen. Zentral lassen sich auch Alveolen mit kubischem bis flachem Epithel beobachten.

Die hochprismatischen Epithelzellen sind, wie im Elektronenmikroskop sichtbar, weitestgehend ausdifferenziert. Der Anteil an Heterochromatin hat bis zum 26. Tag leicht zugenommen. Vom 26. Tag an ist meist nur ein Nukleolus zu sehen, Mitosen im Epithel und im Bindegewebe treten nur noch selten auf.

Im Zytoplasma liegen ab dem 19. Tag direkt apikal unter der Zellmembran dunkle, elektronendichte Granula. Das rER ist mit dem 26. Tag sehr stark ausgebildet und stellt sich in Form von parallel oder konzentrisch geschichteten, geweiteten Zisternen dar, apikal sind diese Zisternen kürzer. Weiterhin verlaufen gelegentlich die Zisternen über kurze Strecken hinweg sehr eng nebeneinander. Polyribosomen sind im Zytoplasma zahlreich.

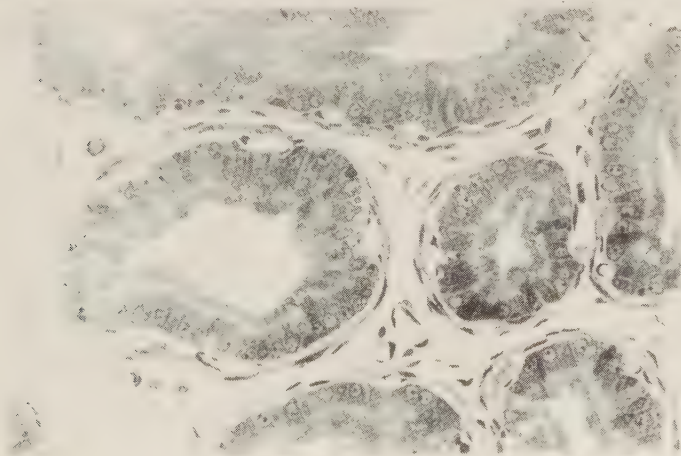


Abb. 9: VL, 19. Tag. Das Drüsenepithel zeigt weitgehend ausdifferenzierte, hochprismatische Zellen. Der meist dreischichtige Mantel aus Fibroblasten und glatten Muskelzellen ist klar erkennbar. Methylenblaufärbung am Semidünnschnitt, x 480

Die dunkleren, intensiver gefärbten Zellen sind nur noch selten zu sehen.
Der Aufbau der Bindegewebswand und die starke Abplattung der Zellen ist
unverändert.



Abb. 10: VC: 19 Tag: Vesikel mit unterschiedlich dichtem Inhalt (wei) Elektronendichten
Material exzentrisch gelagert (großer Pfeil). Apikal ein junctional complex hervorge-
hoben (kleine Pfeile). Golgiapparat (go), rautes endoplasmatisches Retikulum (rer).
Elektronenmikroskopische Aufnahme x 8500

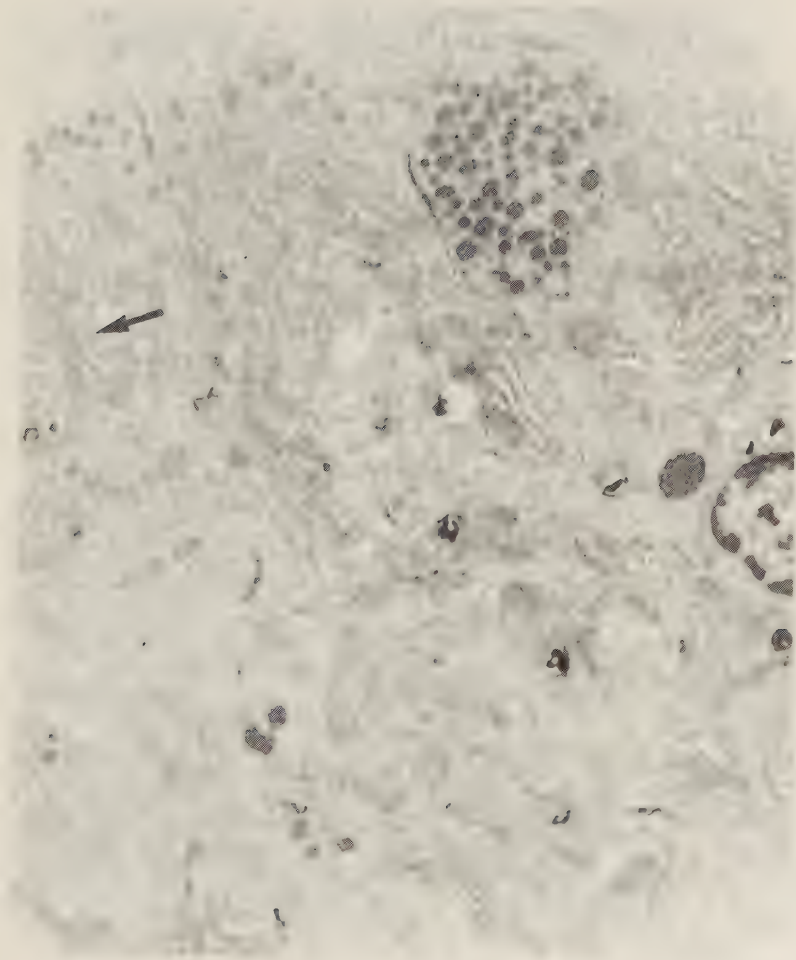


Abb 11 VL, 19 Tag An manchen Stellen nähern sich die Zisternen des endoplasmatischen Retikulums sehr stark aneinander an (Pfeil).
Elektronenmikroskopische Aufnahme $\times 11300$

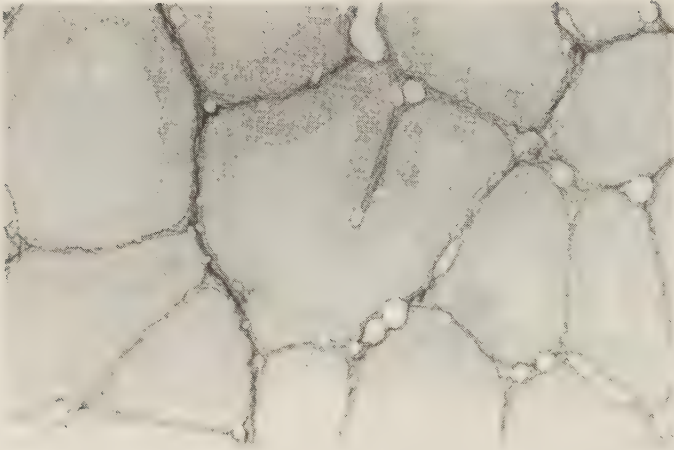


Abb. 12: VL, 21. Tag. Darstellung der Basalmembran, die gleichzeitig die hohe Kapillardichte verdeutlicht. Färbung nach AMIELGRUBER & SINOWATZ (1986), x 300

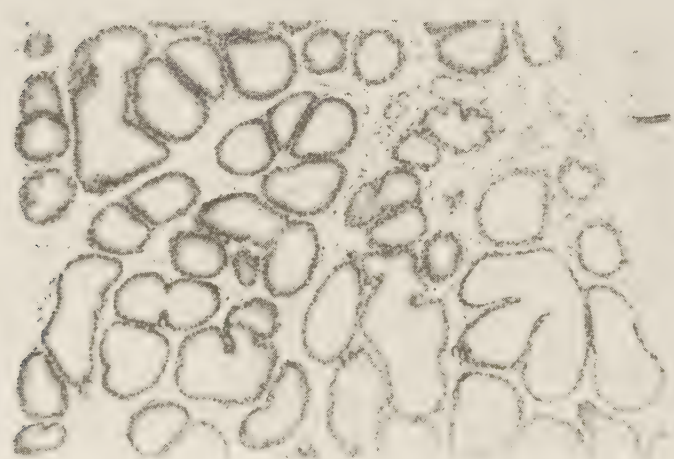


Abb. 13: VL, 24. Tag. Übersicht von peripher (links) nach zentral (rechts). Die unterschiedliche Epithelhöhe und die wellenförmige Kontur des peripheren Epithels sind hervorzuheben. H.E.-Färbung, x 120



Abb 14 VL 26 Tag Vesikel mit unterschiedlich dichtem Inhalt Dilatiertes raues
endoplasmatisches Retikulum (rer) Elektronenmikroskopische Aufnahme $\times 11300$

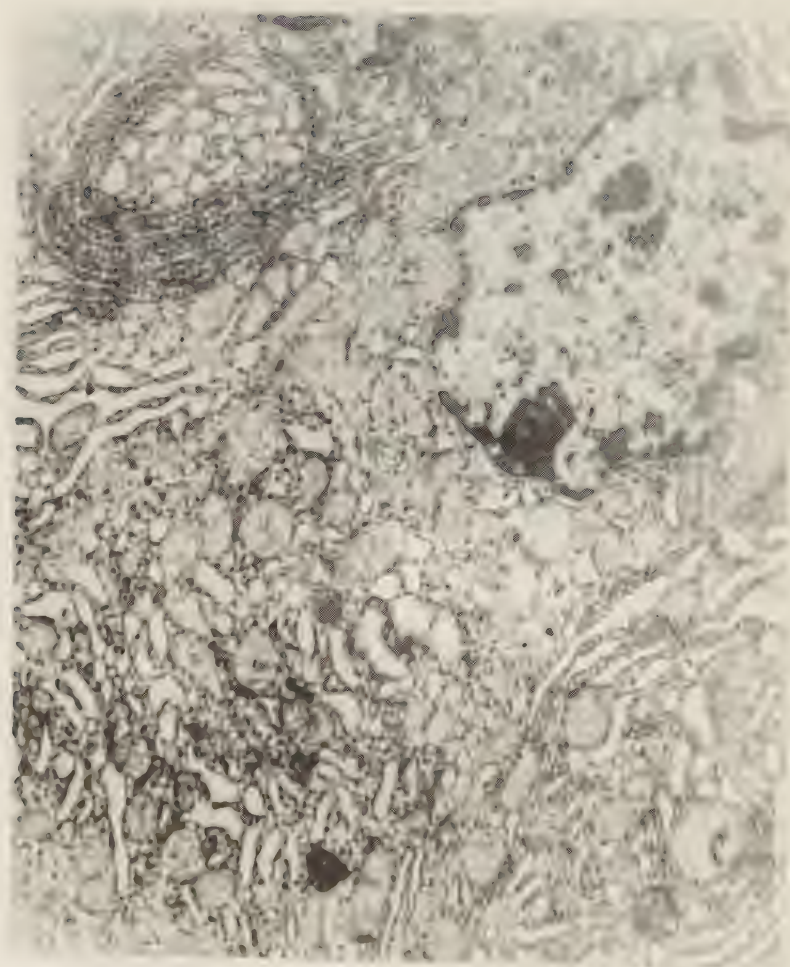


Abb. 15. VI., 26. Tag. Konzentrische Anordnung des rauen endoplasmatischen Retikulums
 (linker oberer Bildteil). Einbuchtungen des Kerns.
 Elektronenmikroskopische Aufnahme $\times 19800$



Abb. 16 VL, 26. Tag. Vesikel mit unterschiedlich dichtem Material, teilweise sehr elektronendichtes, exzentrisch gelegenes Material enthaltend (Pfeil). Golgikomplex (go, einige Zisternenstapel durch große Pfeile hervorgehoben), Lumen (LU). Elektronenmikroskopische Aufnahme $\times 11300$

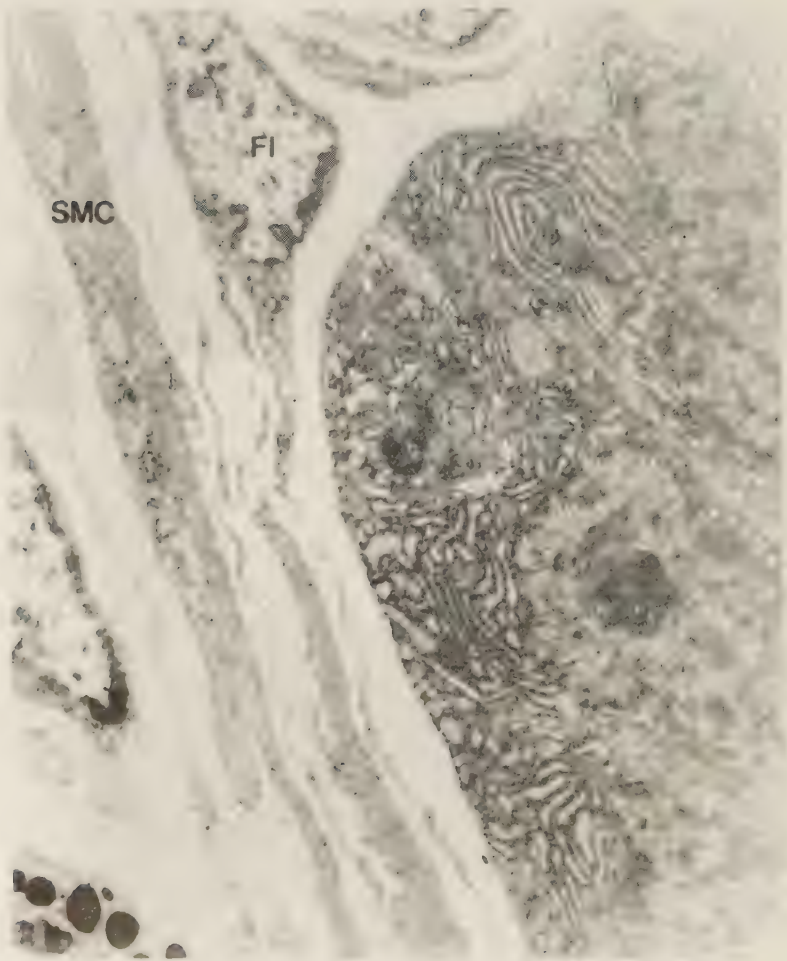


Abb 17 VL, 26. Tag. In der rechten Bildhälfte einige Epithelzellen mit dem typisch angeordneten, dilatierten rauhen endoplasmatischen Retikulum. Fibroblast (FI), glatte Muskelzelle (SMC). Elektronenmikroskopische Aufnahme $\times 11300$

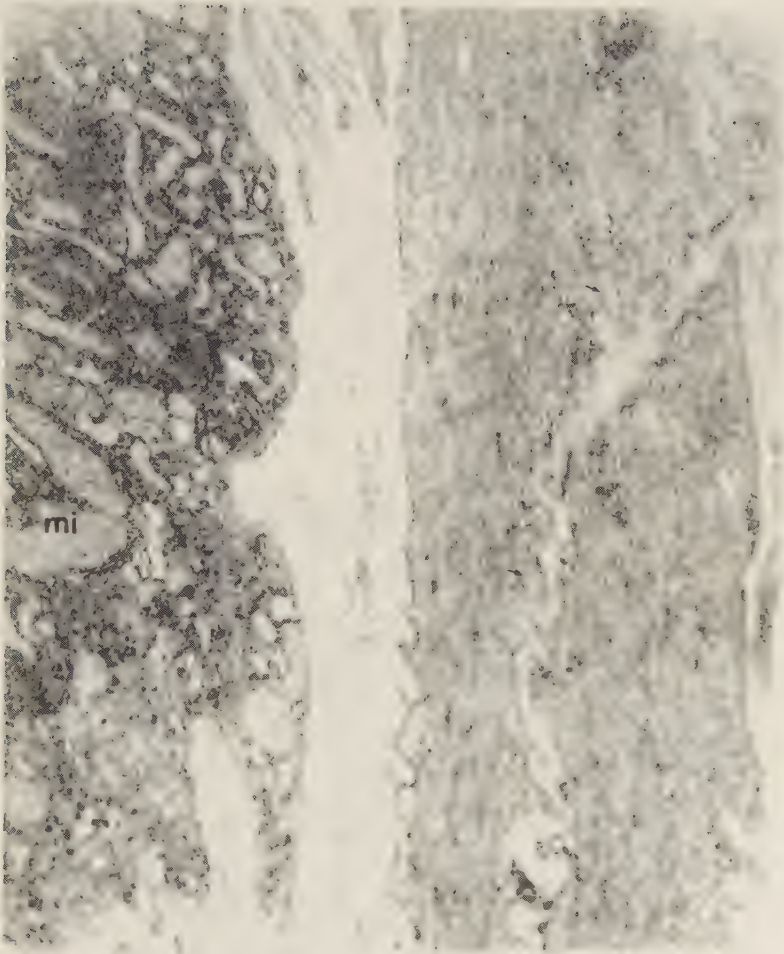


Abb. 18 VL, 26 Tag. linke Bildhälfte: basale Region des Drüsenepithels, Bildmitte: dünne Fibroblastenausläufer, rechte Bildhälfte: benachbarte Muskelzellen, reich an Myofibrillen (Längsstreifung), Randvesikulation (Pfeile). Mitochondrium (mi). Elektronenmikroskopische Aufnahme x 19800

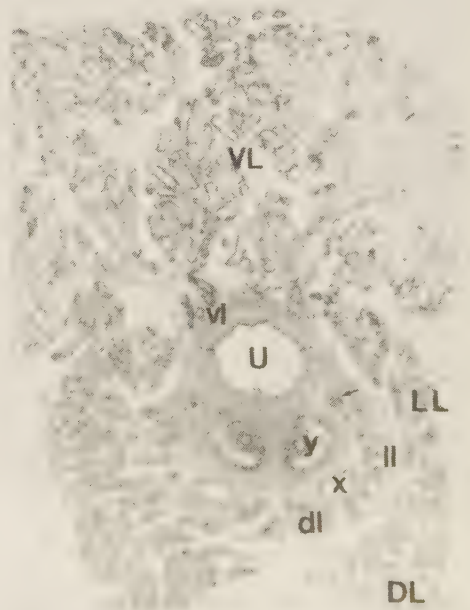
4.1.5. Untersuchungstag 28 - 38

In diesem Zeitraum treten nur noch sehr wenig Mitosen auf. Im Elektronenmikroskop fallen jetzt häufiger spezifische Anordnungen des rERs auf. Im Zentrum einiger dieser rER-Komplexe liegen rundovale Zisternen, die von engen, konzentrisch angeordneten Zisternen umgeben werden, auf die weiter peripher dilatierte rER-Zisternen folgen.

Selten sind luminal in Abschnürung begriffene Protrusionen der Epithelzellen zu sehen (Artefakte?), so daß apokrine Sekretion nicht sicher nachweisbar ist.

Abb. 19: Übersicht am 28. Tag.

Der VL ist wesentlich größer als LL und DL; ihre Gänge sind mit vl, ll und dl beschriftet. Des weiteren sind gekennzeichnet: die Urethra (U), ein Gang der Koagulationsdrüse (kleiner Pfeil), ein Gang der Samenblasendrüse (x) und ein Ductus ejaculatorius mit umliegenden Ampullendrüsen (y). PAS-Färbung, x 19,1



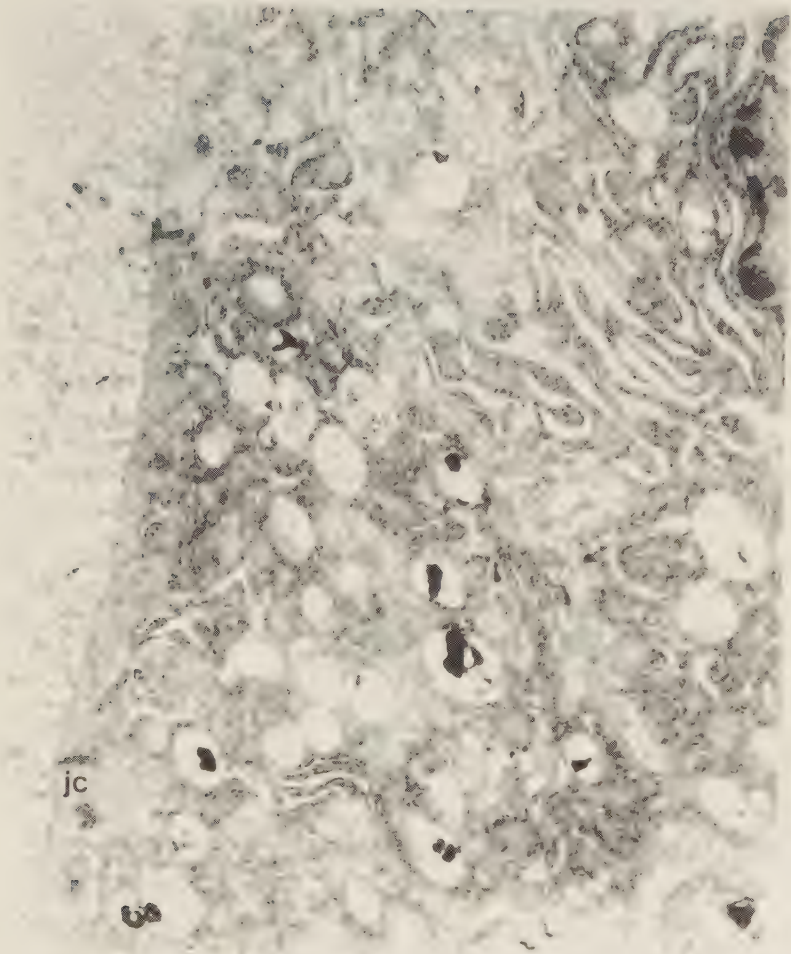


Abb. 20 VL, 38. Tag. Darstellung der unterschiedlich dichten Vesikel in der apikalen Region
 junctional complex (jc), Mikrovilli (Pfeile).
 Elektronenmikroskopische Aufnahme x 19800

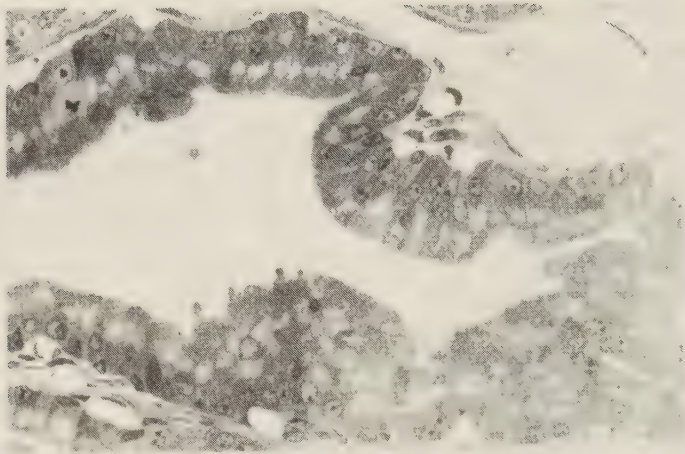


Abb. 21: VL, 38. Tag. Apikale Protrusionen, die anscheinend in Abschnürung begriffen sind.
Methylenblaufärbung am Semidünnschnitt, x 480

4.2. Entwicklung des lateralen Prostatalappens

4.2.1. Untersuchungstag 1 - 5

Schon am ersten Tag haben solide Epithelknospen, die von der lateralen Urethrawandung auf Höhe des Colliculus seminalis aussprossen, das seitlich davon gelegene, dichter strukturierte und gut kapillarisierte Bindegewebe erreicht. Die Knospen, die nur direkt an ihrem Abgang ein kleines, schlitzförmiges Lumen besitzen, wachsen vorerst in gerader Richtung nach lateral. Sie durchbrechen dabei die Ummantelung, die durch Muskelfasernzüge des glatten Urethramuskels gebildet wird, um den 3. Tag biegen sie leicht nach kranial ab und zeigen im weiteren Verlauf ein Wachstum, das durch eine dichotome Verzweigung gekennzeichnet ist.

Die urethranahen Knospenanteile werden ab dem 2. Tag von dicht strukturiertem Bindegewebe, das aus 4-8 Schichten Bindegewebszellen besteht, umgeben. An den peripheren Knospenanteilen dagegen ist diese bindegewebige Umhüllung wesentlich schwächer (1-3 Schichten) ausgeprägt. Ab dem 4. Tag wird deutlich, daß es sich bei den ersteren um die späteren Drüsengänge handelt.

Die mäßig basophilen, zentral gelegenen, ovalen bis langgestreckten Kerne in den Knospen nehmen den größten Teil des Zytoplasmas ein. Sie sind, wie sich elektronenmikroskopisch zeigt, euchromatinreich; ihre Kernmembran ist oft von unregelmäßiger Kontur. Meist ist ein deutlicher Nukleolus vorhanden, seltener liegen zwei Nukleoli vor. Die langgestreckten Kerne sind vor allem in der Peripherie der Knospen zu finden. Die Zahl der Mitosen nimmt vom 5. Tag an geringfügig zu.

Das schwach eosinophile, wabige Zytoplasma beinhaltet sehr viele freie Ribosomen und eine große Zahl von Mitochondrien. Sonst sind wenig Zellorganellen vorhanden. Lateral sind die Zellen über desmosomenartige Strukturen verbunden. In die weiten Interzellularspalten ragen mikrovilliartige Fortsätze. Präformierte Lumina sind bereits erkennbar. Im Vergleich zum Ventrallappen ist der Verlauf der Basalmembran und der basalen Kontur des Epithels bis zum 17. Tag sehr unregelmäßig. Die Basalmembran ist während der gesamten Entwicklung bei Alzianblaufärbung schwach, nach PAS-Reaktion deutlich positiv. Das die Alveolen umgebende Bindegewebe weist nur bis zum 3. Tag eine schwache Anfärbung der 3-4 basalmembrannahen Bindegewebslagen mit Alzianblau auf.

Das an kollagenen Fasern arme Stroma setzt sich größtenteils aus noch undifferenzierten Zellen mit schwach basophilem Zellkern zusammen, die über ihre zytoplasmatischen Ausläufer in Kontakt stehen. In der Nähe der Alveolen sind die Bindegewebszellen in dicht gelagerten, konzentrischen Schichten angeordnet. Im Elektronenmikroskop ist erkennbar, daß der

Basalmembran direkt eine Lage lang ausgezogener Fibroblasten folgt. In ihrem Zytoplasma sind zwar schon Stränge von rER vorhanden, doch stehen die Zellen insgesamt erst am Anfang ihrer Ausdifferenzierung. Glatte Muskelzellen mit längsovale, meist unregelmäßig geformtem Kern schließen sich weiter peripher an; die Kernform, ihr Reichtum an freien Ribosomen, die geringe Anzahl an Myofilamenten und das Fehlen mikropinozytotischer Prozesse zeigen ebenfalls einen geringen Ausdifferenzierungsgrad der Zellen an.

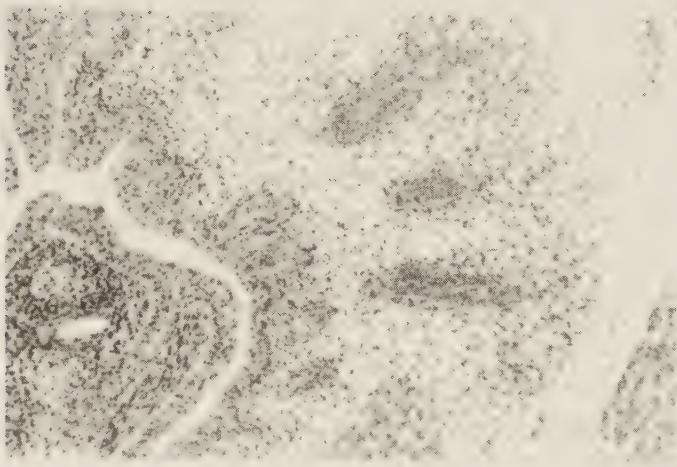


Abb. 22: LL, 1. Tag. Vom Urogenitalsinus nach lateral gewachsene Ausknospen im Schrägschnitt. Nahe dem Ursprung sind kleine Lumina erkennbar. H.E.-Färbung, x 120

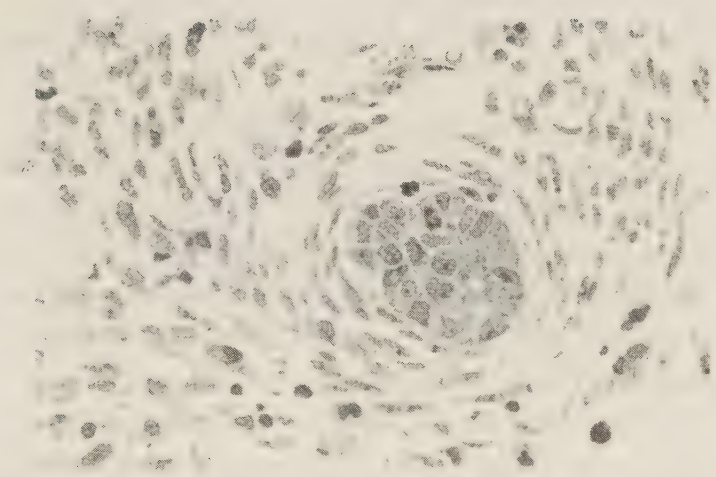


Abb. 23: LL, 3. Tag. Einzelne Knospe, um die herum sich das Bindegewebe zu verdichten beginnt. Methylenblaufärbung am Semidünnschnitt, x 480

4.2.2. Untersuchungstag 7 -12

Die Anzahl der Epithelknospen in der Peripherie steigt vom 3. Tag an stetig an. Der relative Anteil des Mesenchyms geht dadurch zurück. Die Lobulierung der Drüse zeichnet sich ab. Lockeres Bindegewebe liegt zwischen den Alveolen. Ab dem 7. Tag treten urethranah, später auch in den peripher gelegenen Knospenanteilen, Lumina auf. Ab dem 11. Tag erreicht der Kanalisierungsprozess die peripheren Alveolen. Das Gängepithel ist zunächst noch zweischichtig, nur teilweise einschichtig.

Peripher an den Epithelknospen werden die Zellen zunehmend hochprismatisch. Die Kern-Plasma-Relation verschiebt sich etwas zugunsten des Plasmas, so daß der zunehmend basal verlagerte Kern häufig in der unteren Zellhälfte, in seltenen Fällen auch im unteren Drittel der Zelle zu liegen kommt. Zwei exzentrisch bis randständig gelegene Nukleoli sind ab dem

11. Tag oft zu finden. Die Mitosen, die schon am 7. Tag immer häufiger auftreten, sind vom 10. bis 12. Tag sowohl im Epithel als auch im Bindegewebe sehr zahlreich

Das Zytoplasma der Epithelzellen ist schwach eosinophil. Elektronenmikroskopisch lassen sich am 11. Tag noch viele freie Ribosomen nachweisen. Das rER besteht aus vereinzelt, selten parallel angeordneten, kurzen, gewundenen Strängen. Der Golgiapparat ist schon deutlich ausgebildet. Apikal lassen sich am gleichen Tag bereits mehrere Vesikel mit elektronendichterem, exzentrisch gelegenen Material nachweisen. An der apikalen Zellmembran sind einige wenige Mikrovilli ausgebildet. Zwischen den Epithelzellen sind gelegentlich breite Interzellularspalten anzutreffen. Lichtmikroskopisch läßt sich am 7. Tag an einigen Zellen eine Differenzierung in Richtung glatte Muskelzellen (nach Masson-Goldner-Färbung weinrotes Zytoplasma) feststellen. Elektronenmikroskopisch finden sich nun schon Mikropinozytosevesikel und zahlreiche Myofilamente im Zytoplasma; der Kern ist teils schon typisch langgestreckt, teils noch unregelmäßig geformt und mit Fortsätzen versehen. Ein deutlicher Nukleolus ist häufig. Zwischen den Alveolen befinden sich weiter auch noch wenig differenzierte Bindegewebszellen. Der Gehalt an kollagenen Fasern nimmt geringfügig zu. Eine enge räumliche Beziehung der Kapillaren zur Basalmembran, analog zu der im VL beschriebenen, läßt sich zum erstenmal im Gangbereich am 11. Tag feststellen.

Das Gangepithel besteht aus außen ("basal") gelegenen, kleineren, unregelmäßig geformten Zellen mit einem ovalen bis dreieckigen Kern, der von einem relativ dichteren, eosinophilen Zytoplasma umgeben wird (spätere Basalzellen), und mäßig hochprismatischen Zellen mit blasserem Zytoplasma und großem, rundem bis längsovalen Kern. Der Basalmembran folgen ein bis zwei Lagen Fibroblasten und anschließend 4-8 Lagen glatte Muskelzellen.

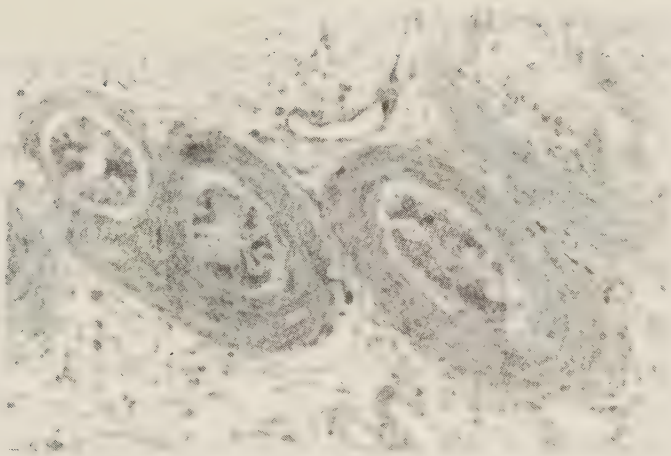


Abb. 24: LL, 11.Tag. Unterschiedlich anfärbbare Zellen liegen in den Knospen vor. Epithelnah liegt eine helle Schicht von Zellen, auf die eine Zone verdichteter Zellen folgt. Methylenblaufärbung am Semidünnschnitt, x 300

4.2.3. Untersuchungstag 13 – 17

Entscheidende Schritte der Zelldifferenzierung spielen sich in diesen Tagen ab. Um den 15. Tag erscheint erstmals Sekret in den Alveolen in Form von fädigem, blaß-eosinophilem Material.

Die lumenhaltigen Alveolen sind jetzt zahlreicher als die soliden Epithelsprossen. Im Alveolarepithel liegen Zellen unterschiedlichen Differenzierungsgrades nebeneinander. Generell steigt die polare Anordnung der Zellstrukturen. Mitosen sind bis zum 15. Tag zahlreich, danach beginnt ihre Zahl langsam abzunehmen.

Das Zytoplasma der Epithelzellen ist mäßig eosinophil und von wabiger, zum Teil scholliger Struktur. In der Mitte zwischen apikalem Plasmalemm und Nukleus liegt in weiter differenzierten Zellen die aufgehellte, unregel-

mäßig geformte Golgiregion.

Elektronenmikroskopisch lassen sich am 15. Tag viele freie Ribosomen, zahlreiche Mitochondrien und einige basal gelegene Vesikel mit dichtem Inhalt nachweisen. Die Anzahl der Zisternen des rERs hat geringfügig zugenommen. Der supranukleäre Golgiapparat besteht aus 4-5 Zisternen. Nahe des Golgiapparates und apikal liegen oft einige helle Vesikel. Nur teilweise enthalten sie einige exzentrisch gelegene, elektronendichte Granula. Apikal sind benachbarte Zellmembranen durch "junctional complexes" verbunden. Der luminal Anteil des Plasmalemmas weist einen stärkeren Besatz mit Mikrovilli auf.

Die nun deutlich identifizierbaren Basalzellen entsprechen in ihrer Beschreibung denen des Ventrallappens. Elektronenmikroskopisch fallen viele freie Ribosomen, einige Mitochondrien und einige wenige lysosomenartige Gebilde neben dem prominenten Kern auf; Filamente lassen sich zu diesem Zeitpunkt noch nicht nachweisen.

Lichtmikroskopisch stellen sich jetzt, im Gegensatz zu den unauffälligeren Fibroblasten, die 1-2 Lagen glatter Muskelzellen in nach Masson-Goldner gefärbten Präparaten markant dar; Myofilamente und Mikropinozytosevesikel sind häufiger, obgleich der volle Ausdifferenzierungsgrad noch nicht erreicht ist. Die Zahl der Muskelzellagen nimmt in zentraler Richtung hin zu. Das interalveoläre Bindegewebe erscheint weitgehend unverändert; nur die Kapillaren treten ab dem 13. Tag, wie beim Ventrallappen beschrieben, näher an die Alveolen heran.

Das Epithel der Gänge wird in diesem Zeitraum einschichtig. Die teils kubischen, teils hochprismatischen Zellen besitzen einen vorwiegend längsovalen, basal gelegenen Kern, dessen Höhe drei Viertel der Zellhöhe ausmacht. Das Zytoplasma ist unauffällig und von wabiger Struktur. Auf zwei bis drei Fibroblasten folgen 6-8 Schichten glatter Muskelzellen.

4.2.4. Untersuchungstag 19 – 26

In den Lumina treten an diesen Untersuchungstagen gehäuft blaßblaue (Semidünnschnitt), kreisrunde Gebilde auf. An den Apices der Zellen lassen sich Protrusionen nachweisen. Im Elektronenmikroskop sind diese Abschnürungen elektronendicht und liegen im feingranulären Material eingebettet. Neben diesen Strukturen sind ab dem 21. Tag, stärker dann mit dem 24. und 28. Tag, einzelne Zellen, zum Teil Zellagglomerate in den Lumina zu finden. Dabei handelt es sich hauptsächlich um blaß-eosinophile Zellen mit Kernpyknose oder mit hellen, aufgeblähten Zellkernen und um neutrophile segmentkernige Granulozyten.

Die meisten Epithelzellen haben mit dem 19. bis 21. Tag einen hohen Ausdifferenzierungsgrad erreicht. Unreifere Zellen sind ebenso wie weite Interzellularspalten noch gelegentlich zu sehen. Der euchromatinreiche Zellkern liegt im basalen Drittel der hochprismatischen Zelle.

Mitosefiguren werden ab dem 26. Tag seltener.

Im Zytoplasma nehmen die Stränge des rERs an Länge zu, verlaufen zunehmend streckenweise parallel, oder sind konzentrisch geschichtet. Um den Kern herum liegt das rER in größerer Menge. Die Zisternen werden mit zunehmendem Alter weiter. Die Anzahl der freien Ribosomen nimmt langsam ab. Größere Vesikel mit dem exzentrisch gelegenen Granula sind zahlreich. Der Golgiapparat ist gut entwickelt. Im supranukleären Zytoplasma sind im Elektronenmikroskop zum erstenmal einige multivesikuläre Körperchen zu sehen; relativ kleine Mitochondrien vom Cristae-Typ sind regelmäßig im Zytoplasma verteilt. Mikrovilli sind regelmäßig ausgebildet und zahlreich vorhanden. Die basale Kontur des Epithels verliert nach und nach seine Fältelung.

Die Zahl der Mitosen nimmt im Bindegewebe frühzeitiger (ab dem 21. Tag)

ab als im Epithel. In den schmalen Bindegewebsstraßen liegen vor allem undifferenzierte Bindegewebszellen, Fibroblasten, einige Kollagenfasern und die Blutgefäße. Größere Gefäße, in deren Nähe Nervenanschnitte zu sehen sind, werden häufiger als an den Vortagen beobachtet; sie befinden sich, wie auch im VL, bevorzugt in den Zwickeln zwischen drei oder vier benachbarten Alveolen. Freie Bindegewebszellen sind überwiegend Mastzellen und Makrophagen.

Am Epithel und am umliegenden Bindegewebe des Ganges läßt sich kein Unterschied zu der vorhergehenden Altersstufe feststellen; dasselbe gilt für den folgenden Zeitraum.

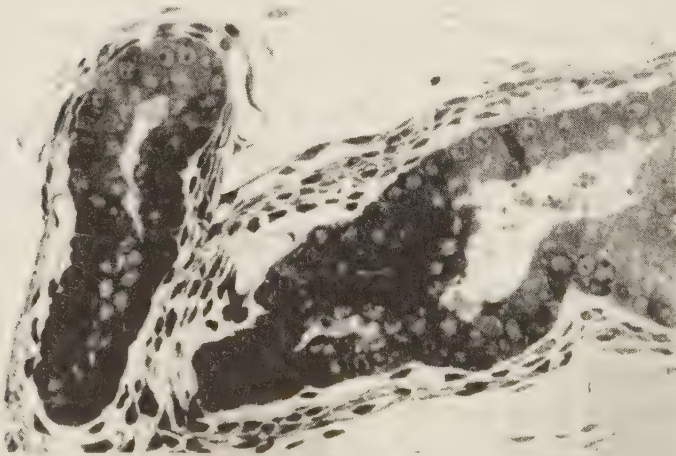


Abb. 25: LL, 19. Tag. Im Lumen fallen die kugligen Sekretmassen auf. Das Epithel besitzt noch große Kerne, zeigt aber ausgeprägte Sekretionsmerkmale. Subepitheliale Kapillaren und drei bis vier Zellschichten aus Fibroblasten und glatten Muskelzellen folgen. Methylenblaufärbung am Semidünnschnitt, $\times 480$

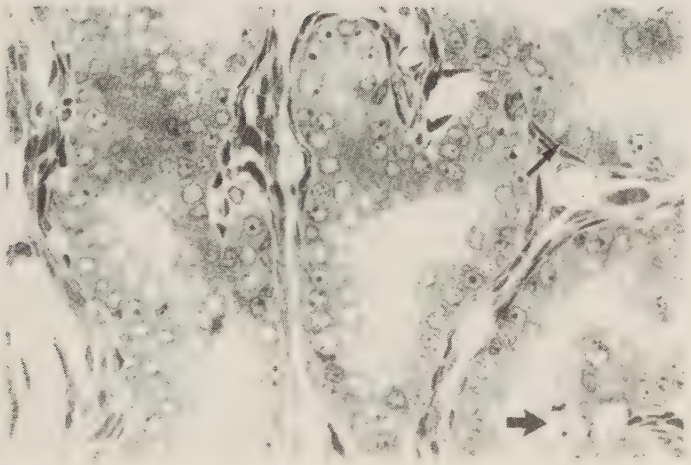


Abb. 26: LL, 24. Tag. Die Zellschichten unter dem Epithel haben sich enger an die Basalmembran angeschmiegt. Einige Basalzellen (kleiner Pfeil) sind zwischen den hochprismatischen sekretorischen Epithelzellen gelegen. Adluminale Mitosen (großer Pfeil). Methylenblaufärbung am Semidünnschnitt, x 480

4.2.5. Untersuchungstag 28 - 38

Die typische Struktur der ausdifferenzierten Epithelzelle ist nun erreicht. Basal liegt der euchromatinreiche, runde bis längsovale Kern mit seinem deutlichen Nukleolus. Unmittelbar unter der inneren Kernmembran liegt ein schmaler Saum von Heterochromatin. Basal sind gelegentlich Lysosomen anzutreffen. Um den Kern herum, hauptsächlich aber iuxtanukleär und in einer Zone oberhalb der Golgi-region, sind die dilatierten, parallel oder konzentrisch angeordneten Zisternen des gut entwickelten rERs zu sehen. Der lichtmikroskopisch hellen, supranukleären Zone entspricht der Golgiapparat; multivesikuläre Körperchen sind dort häufiger. Das sekretorische Material in den Vesikeln wird bei seiner Verlagerung nach apikal zuneh-

mend elektronendichter. Reichlich und regelmäßig ausgebildete Mikrovilli liegen an der apikalen Zellmembran. Sekret ist reichlich vorhanden. Die Basalzellen weisen neben wenigen Zellorganellen Filamente auf. Fibrozyten und glatte Muskelzellen liegen um die Alveolen; wenig lockeres Bindegewebe füllt den Raum zwischen den Alveolen aus.

4.3. Fluoreszenzmikroskopische Befunde nach Lektininkubation an Paraffinschnitten

Generell ist zu bemerken, daß bei den folgenden Beschreibungen fluoreszenzfreie Regionen nur in einigen Fällen, bei denen es angebracht erscheint, hervorgehoben werden (beispielsweise nichtfluoreszierende Kerne). Die einzelnen Stufen der semiquantitativen Bewertung bedeuten:

- "1+": schwache Fluoreszenz = wenige Bindungsstellen für das betreffende Lektin
- "2+": deutliche Fluoreszenz = deutlicher Gehalt an Bindungsstellen für das betreffende Lektin
- "3+": starke Fluoreszenz = zahlreiche Bindungsstellen für das betreffende Lektin
- "4+": sehr starke Fluoreszenz = sehr viele Bindungsstellen für das betreffende Lektin

Das Wort "Bindungsstelle" wird im folgenden Text mit "BS" abgekürzt.

4.3.1. Nachweis von Con A-Bindungsstellen (Tab. 1 und 2)

In den soliden Epithelknospen weisen das Zytoplasma und die Zellmembranen einen deutlichen Gehalt an Con-A-BS (2+) auf

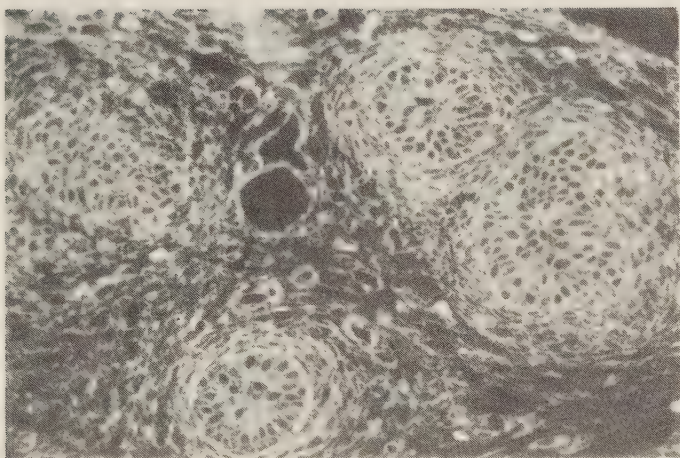


Abb. 27: VL, 4. Tag, Nachweis von Con A-BS. Nahe der Basalmembran sind Con A-BS zahlreicher. x 375

In den Kapillarendothelien und den größeren Gefäßen sind die Con-A-BS ähnlich verteilt: so sind im Zytoplasma wenige (1+), an den Zellmembranen der Kapillarendothelien deutlich Con-A-BS (2+) nachweisbar. An den Zellmembranen der Intima, Media und Externa der größeren Gefäße ist bis zum 12. Tag ein deutlicher Gehalt nachweisbar. Ab dem 12. Tag nimmt die Zahl der Con-A-BS weiter zu (2-3+).

Unter den freien Bindegewebszellen fallen Mastzellen mit ihren sehr stark positiven Granula (4+) auf.

In den Bindegewebsstraßen zwischen den Alveolen sind überwiegend Zellen vorhanden, deren Zytoplasma schwach positiv (1+) reagiert; ihre Zellmembranen sind dagegen bis zum 11. Tag deutlich (2-3+), vom 12. Tag an stark (3+) positiv. Neben diesen Zellen sind gelegentlich sehr stark fluoreszierende, unregelmäßig geformte Zellen (Zytoplasma und Zellmembran (4+), Kern negativ bis (1+)) zu beobachten, die vor allem an den frühen

Untersuchungstagen häufiger zu sehen sind.

Die basalmembrannahen Schichten der glatten Muskelzellen und der Fibroblasten zeigen keine Fluoreszenz im Kernbereich. Ihr Zytoplasma läßt bis zum 13. Tag sehr viele Con-A-BS (3-4+) erkennen. Danach geht ihre Zahl etwas zurück (15. Tag (2+)). Die Zellmembranen weisen durchgehend einen hohen Besatz mit Con-A-BS auf (3-4+). Insgesamt scheint die Reaktion zur Basalmembran der Drüsen hin stärker positiv zu werden.

In den hochprismatischen Epithelzellen tritt am 10. Tag zum erstenmal deutliche (2+) Fluoreszenz perinukleär auf. Mit dem 11. Tag dehnt sich der fluoreszierende Bereich auch auf den basalen Teil der Zelle aus. Ab dem 12. Tag ist der Zustand erreicht, der an den folgenden Tagen vorherrschend sein wird: bis auf den Kern sind nun überall in der Epithelzelle Con-A-BS vorhanden; ihre Zahl ist im apikalen Teil und in der Golgiregion etwas geringer (2+) als im übrigen Zytoplasma der Epithelzelle (3+).

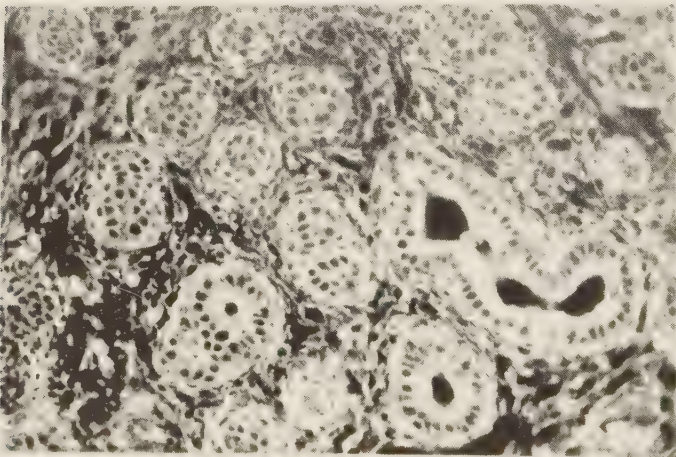


Abb 28. VL, 10. Tag, Nachweis von Con A-BS. Bindungsstellen für Con A sind im gesamten Zytoplasma der Epithelzellen vorhanden. x 375



Abb. 29: VL, 13. Tag, Nachweis von Con A-BS. In der Golgiregion und apikal ist die Zahl der ConA-BS herabgesetzt. Ebenso treten Con A-bindungsarme, beziehungsweise Con A-BS-negative Zellen im Epithel auf (Pfeil). x 375

Im kubischen Epithel wird diese Fluoreszenzverteilung erst vom 14. Tag an häufiger beobachtet. Die Zellmembranen der Epithelzellen heben sich hinsichtlich ihrer Reaktionsstärke an allen Untersuchungstagen nicht vom Zytoplasma ab. Gleichzeitig mit diesen Entwicklungen treten Zellen auf, die entweder bei gleicher oder mäßig verbreiteter äußerer Form und gleichem Verteilungsschema geringfügig intensiver markiert sind, oder insgesamt, bei gleicher oder etwas schmalerer äußerer Form, Con-A-BS- negativ sind. Am flachen Epithel ist in der Golgiregion und apikal der Intensitätsunterschied zum übrigen Zytoplasma nicht mehr eindeutig nachweisbar. Stark positive (3+) Zellen liegen neben Con-A-BS-ärmeren (1-2+) Zellen, die in der Regel im Gangepithel zu beobachten sind.

Das Gangepithel im Drüsenbereich zeigt bis zum 13. Tag ein deutlich positives (2+) Zytoplasma. In den folgenden Tagen, vor allem dann ab dem 17. Tag, treten die oben beschriebenen, stark positiven (3+) Zellen hinzu. Die

vorher (2+) reagierenden Zellen sind von diesem Zeitpunkt an ärmer an Con-A-Bindungsstellen (1-2+).

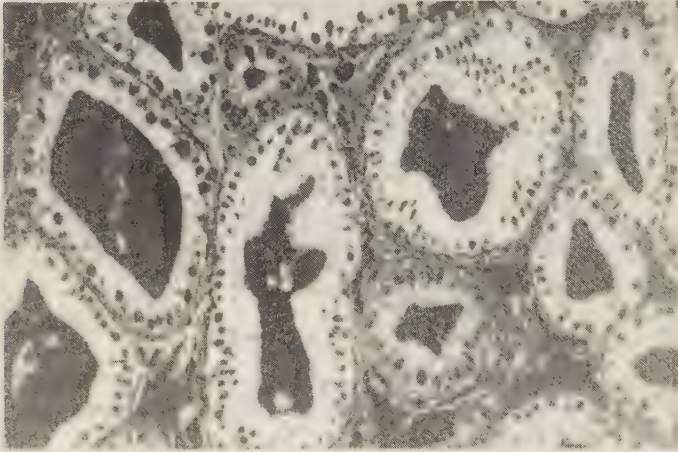


Abb. 30: VL, 17. Tag, Nachweis von Con A-BS. x 375

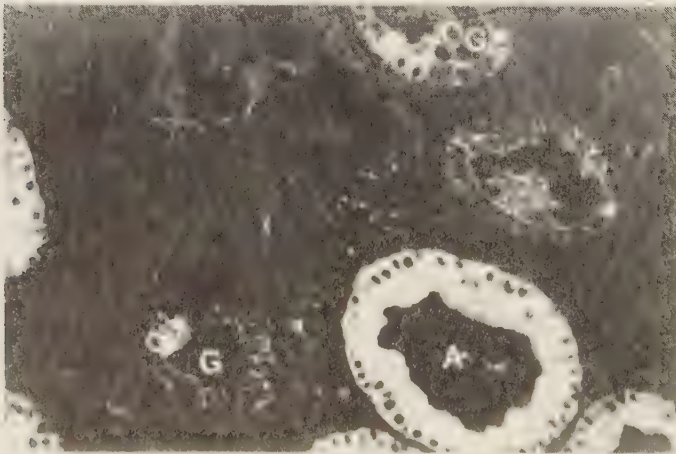


Abb. 31: VL, 26. Tag, Nachweis von Con A-BS. In den kubischen Gangepithelien sind vereinzelt Zellen reich an Con A-BS (G: Gang; A: Alveole). x 375

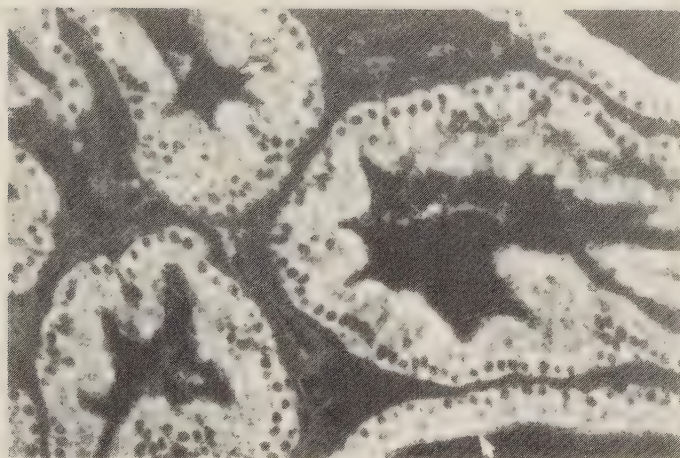


Abb. 32: VL, 38. Tag, Nachweis von Con A-BS. Apikal stellt sich deutlich der schmale, Con A-bindungsarme Saum (Pfeil) dar. $\times 375$

Das Gangepithel außerhalb des Drüsenbereiches läßt vorwiegend Con-A-BS-ärmere (1-2+) Zellen erkennen, deren Zellmembran sich etwas deutlicher (2+) darstellt. Con-A-BS-negative Zellen sind seltener.

Im Lumeninhalt ist die Reaktion deutlich (2+) bis sehr stark (4+) positiv.

4.3.2. Nachweis von WGA-Bindungsstellen (Tab. 3 und 4)

Die soliden Knospen zeigen während der gesamten Entwicklung im Kern keine und im Zytoplasma eine minimale positive, diffus verteilte Reaktion. Dagegen sind an der Zellmembran WGA-BS zahlreich (≤ 4 . Tag (1-2+), ≥ 5 . Tag (2+)). Die basalmembrannahе Region der Knospen stellt sich deutlicher dar (≤ 7 . Tag (3+); ≥ 10 . Tag (2-3+)).

Am Kapillarendothel ist im Laufe der Entwicklung im Zytoplasma ein geringer Anstieg der WGA-BS festzustellen (≤ 12 . Tag (1+); ≥ 13 . Tag (1-2+));

ähnlich verhält es sich an der Endothelzellmembran (≤ 12 . Tag (2+); ≥ 13 . Tag (2-3+); ≥ 24 . Tag (3+)).

Die größeren Gefäße zeigen ein ähnliches Verteilungsmuster. Nur der Anstieg der Reaktionsintensität an der Endothelzellmembran erfolgt jeweils ein bis zwei Untersuchungstermine früher.

Die Mastzellen enthalten zu allen Terminen stark fluoreszierende (3+ bis 4+) Granula.

In den Zellen im lockeren Bindegewebe ist die Zellmembran reicher (2-3+) an WGA-BS als das Zytoplasma (bis 1+). Die Bindegewebsstraßen (im Überblick beurteilt) lassen eine deutliche Fluoreszenz (2-3+) erkennen. Die Zahl der WGA-BS erhöht sich dort mit zunehmendem Alter (≤ 13 . Tag (2-3+); ≥ 14 . Tag (3+); ≥ 19 . Tag (3-4+); ≥ 26 . Tag (4+)).

Weiterhin reagiert das Zytoplasma der Muskelzellen und der Fibroblasten vor dem 13. Tag sehr schwach (bis 1+) positiv, ab dem 13. Tag schwach positiv (1+), ab dem 19. Tag mit (1-2+) und ab dem 24. Tag deutlich (2+) positiv. Die Zellmembran verhält sich hierzu analog, d.h. fast jeweils an den gleichen Terminen findet eine Zunahme der WGA-BS statt (≤ 12 Tag (2-3+); ≥ 13 . Tag (3+); ≥ 19 . Tag (3-4+); ≥ 33 . Tag (4+)).

In vereinzelt hochprismatischen Drüsenepithelzellen lassen sich am 10. Tag zum erstenmal einige WGA-BS apikal (1+) und in der Golgiregion (1+) nachweisen. Diese beiden Lokalisationen bleiben während der ganzen Entwicklung bestehen. Schon am folgenden Tag nimmt die Anzahl derartig markierter Zellen stark zu. Dabei steigt die Reaktionsintensität in der Golgiregion ab dem 13. Tag auf (2+), ab dem 19. Tag auf (2-3+) und ab dem 24. Tag auf (3+) an. Apikal bleibt sie schwächer (2+). Vom 19. Tag an fallen zusätzlich noch wenig (1+) WGA-BS am lateralen Plasmalemm der hochprismatischen Epithelzellen auf; die letzteren lassen um den 24. Tag mehr und mehr auch eine schwach positive (1+) Reaktion, die diffus im Zytoplasma verteilt ist, erkennen.

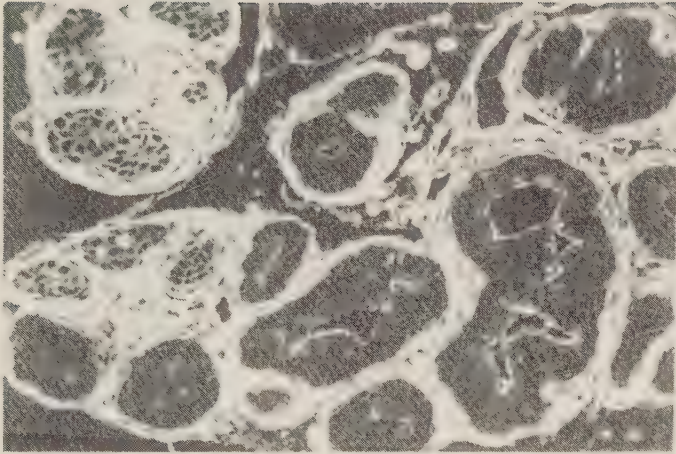


Abb. 33: VL, 12. Tag, Nachweis von WGA-BS. Nur ein Teil der Epithelzellen zeigt apikal und in der Golgiregion WGA-BS. Deutlich mehr liegen im Bindegewebe vor. x 375

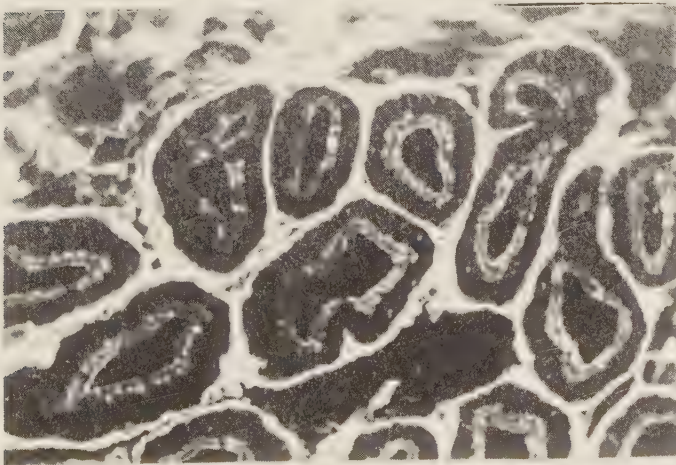


Abb. 34: VL, 19. Tag, Nachweis von WGA-BS. Das typische Bild ist ausgeprägt. x 375

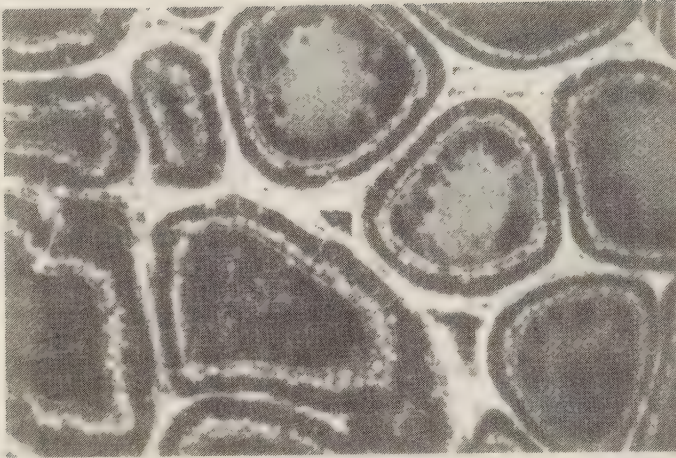


Abb. 35: VL, 24. Tag, Nachweis von WGA-BS. Auch im niedrigeren Epithel liegt das gleiche Verteilungsmuster vor. x 375

Im kubischen und flachen Epithel konzentriert sich die Fluoreszenz bei gleicher Intensitätsverteilung auf die Golgiregion und den apikalen Teil der Zelle. Teilweise sind auch nur apikal WGA-BS nachzuweisen.

In den Gängen im Drüsenbereich sind während der gesamten Entwicklung wenig WGA-BS (1+) im Zytoplasma und entlang der Zellmembran zu sehen, basal und an der unteren Hälfte des lateralen Plasmalemmis kann die Reaktion geringfügig stärker (1-2+) sein, ebenso ab dem 13. Tag vereinzelt in der Golgiregion (1-2+).

Das Gängepithel außerhalb des Drüsenbereichs zeigt bis zum 13. Tag ein entsprechendes Verteilungsschema; WGA-BS sind am Plasmalemm (1-2+) nachweisbar, basal und in der unteren Hälfte des lateralen Plasmalemmis jeweils etwas mehr (2+). Um den 13. Tag steigt ihre Zahl an der Zellmembran auf (3+), das Zytoplasma, das vorher nur äußerst schwach reagierte, wird nun mit (1+) beurteilt.

Der Lumeninhalt ist schwach (1+) bis stark (3+) positiv

Erythrozyten fluoreszieren nur schwach (1+).

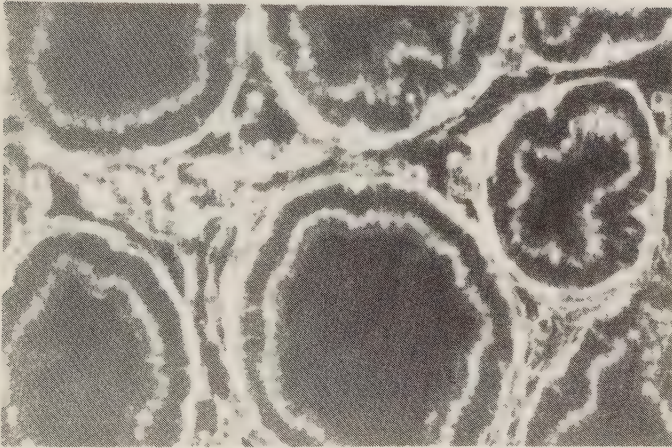


Abb. 36: VL, 38. Tag, Nachweis von WGA-BS. Gelegentlich scheint apikal weniger WGA gebunden zu werden. x 375

4.3.3. Nachweis von PNA-Bindungsstellen (Tab. 5)

Die Gangsprossen und später die weiter peripher gelegenen Epithelknospen der sich entwickelnden Drüse lassen während der ganzen Entwicklung nur sehr wenige BS für PNA an ihren Zellmembranen und der basalmembrannahen Zytoplasmaregion erkennen. Das umliegende Stroma fluoresziert nicht.

Am 11. Tag zeigt sich apikal und im Golgebereich der Drüsenepithelzellen eine ebenfalls sehr schwach positive Reaktion auf PNA-BS, die sich am 12. Tag etwas verstärkt. Auch im oberen Drittel der lateralen Zellmembran können gelegentlich sehr wenige PNA-BS nachgewiesen werden.

Ab dem 13. Tag sind wenige (1+ bis 2+) PNA-BS vorhanden. Der Lumeninhalt fluoresziert etwas stärker (2+ bis 2-3+).

Um den 17. Tag fallen zusätzlich in der Peripherie der Drüsen vereinzelt basal gelegene, stark PNA-positive Bereiche auf (3+). Die äußere Form dieser Regionen reicht von spitz-keilförmig, mit Basis an der Basalmembran, bis ungleichmäßig U-förmig, ebenfalls mit Basis an der Basalmembran. Mit großer Wahrscheinlichkeit sind diese PNA-BS in den Basalzellen lokalisiert. Basal und lateral, in der unteren Hälfte der hochprismatischen Epithelzellen sind zellmembrannah jetzt deutlich (2+) PNA-BS nachzuweisen. Im kubischen Epithel treten ab diesem Zeitpunkt Zellen auf, deren Zytoplasma zusätzlich neben Golgibereich und apikaler Zone wenige (1+), diffus im Zytoplasma verteilte PNA-BS besitzt. An späteren Untersuchungstagen ist dies gelegentlich auch in den hochprismatischen Zellen zu beobachten.

Ab dem 19. Tag ist die Anzahl der Bindungsstellen bei gleicher Lokalisation höher. Mastzellen, die bis dato nicht beziehungsweise kaum (um den 15. Tag mit (1+ bis 1-2+) beginnend) reagieren, weisen nun in ihren Granula starke Fluoreszenz (4+) auf. Bis zum 38. Tag tritt nun keine weitere gravierende Änderung mehr auf: im Lumeninhalt (3+ bis 3-4+) und im apikalen Teil der Epithelzellen (3+) sind PNA-BS zahlreich; etwas weniger gehäuft treten sie in der Golgiregion (2+ bis 2-3+) und in den basalen und lateralen (unteres Drittel), plasmalemmnahen, feinkörnig fluoreszierenden Regionen (2+) auf. Die Basalzellen enthalten viele (3+) PNA-BS.

Das kubische Epithel verhält sich ähnlich wie das hochprismatische Epithel; es treten jedoch einige Zellen auf, deren Zytoplasma nur schwach positiv reagiert (1+). Auch PNA-negative Zellen sind mitunter zu beobachten.

In Drüsenalveolen mit flachem Epithel zeigen viele Zellen das gleiche, typische Verteilungsmuster wie im kubischen und hochprismatischen Epithel. Zusätzlich sind hier Epithelzellen zu finden, die im gesamten Bereich des Plasmalemmes nur sehr wenige (bis 1+), im Golgibereich keine oder nur

wenige (1+) und luminal etwas mehr (2+) PNA-BS besitzen.

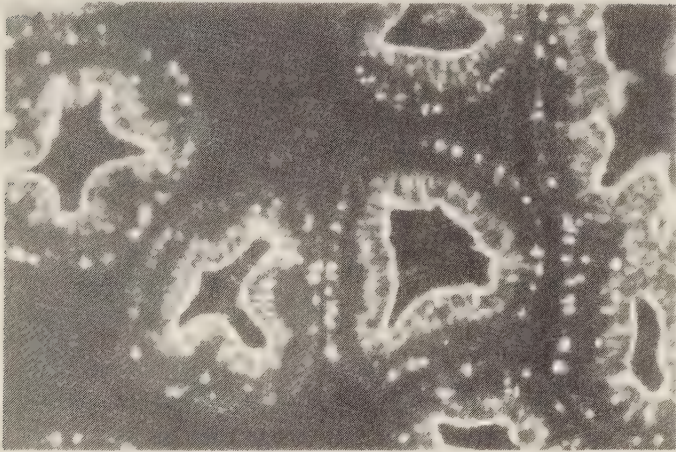


Abb. 37: VL, 38. Tag. PNA-Bindungsstellen sind vor allem apikal, in der Golgiregion und im Bereich der Basalzellen nachzuweisen. x 375

Das Epithel der Ausführungsgänge zeigt entweder PNA-negative Zellen oder Zellen mit äußerst schwach positiver Reaktion im gesamten Plasmalemma-bereich (bis 1+) und mit schwach positiver Reaktion in der Golgiregion (1+)

4.3.4. Nachweis von DBA-Bindungsstellen (Tab. 6)

Das Bindegewebe zeigt bis zum 11. Tag nur eine sehr schwach positive, diffus verteilte Reaktion auf DBA-BS, eine ähnlich starke Reaktion ist ab dem 7. Tag im Ausführungsgang und im vorgeschalteten Sammelgang am apikalen und lateralen (oberes Drittel) Plasmalemma zu erkennen.

Ab dem 11. Tag sind regelmäßig sehr wenige, diffus verteilte DBA-BS in den Bindegewebssepten zwischen den Alveolen zu erkennen (bis 1+).

In den hochprismatischen Drüsenepithelzellen sind ab dem 13. Tag im Golgebereich und im apikalen Bereich wenig DBA-BS (1+) nachweisbar, die apikale Reaktion nimmt ab dem 15. Tag stetig an Intensität ab, so daß dort sehr bald nur noch ganz selten eine positive Reaktion vorhanden ist.

Analoge Verhältnisse zu den hochprismatischen Epithelzellen liegen vom 13. Tag an in den kubischen Epithelzellen vor. Durch die niedrige Epithelhöhe bedingt, ist es schwierig, eindeutig die genaue Lage der fluoreszierenden Stellen zu lokalisieren, da sie einmal eindeutig in beiden Bereichen (apikal und in der Golgiregion), in anderen Fällen anscheinend nur in einem von beiden zu finden sind. Mit dem 21. Tag nimmt die Zahl der DBA-BS-negativen Zellen zu.

Die Epithelzellen der Ausführungsgänge verhalten sich ähnlich wie die flachen Drüsenepithelzellen, DBA-negative Zellen liegen neben Zellen mit schwach positiver Reaktion im apikalen (1+) Bereich. Mit gleicher Intensität (1+) stellt sich zusätzlich noch im Gangepithel das laterale und basale Plasmalemm dar.

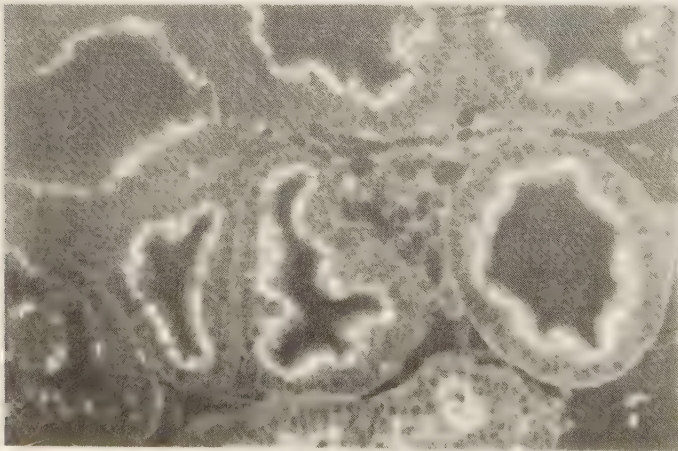


Abb. 38: VL, 24. Tag, DBA. Nur noch exklusiv in der Golgiregion wird wenig DBA gebunden.
x 375

4.3.5. Nachweis von RCA I-Bindungsstellen

An keinem Untersuchungstag lassen sich Bindungsstellen für RCA I nachweisen.

4.4. Tabellen, Diagramme und Verzeichnis der benutzten Abkürzungen

Benutzte Abkürzungen in den Tabellen:

Bmn:	basalmembrannah
EPl:	Plasmalemm des Gefäßendothels; bei den größeren Gefäßen steht "Pl" für das Plasmalemm der Media und der Externa
Pl:	Plasmalemm
Pln:	plasmalemmnahes Zytoplasma
Zyt:	Zytoplasma
Go:	Golgiregion im Zytoplasma
apik:	apikales Zytoplasma
gl. Mu.:	glatte Muskelzelle
Fi.:	Fibroblast
z.T.:	zum Teil
s.a.:	siehe auch
"-":	Zellen ohne Fluoreszenz, das heißt keine Bindungsstellen für das betreffende Lektin vorhanden
"1+":	schwache Fluoreszenz = wenige Bindungsstellen für das betreffende Lektin
"2+":	deutliche Fluoreszenz = deutlicher Gehalt an Bindungsstellen für das betreffende Lektin
"3+":	starke Fluoreszenz = zahlreiche Bindungsstellen für das betreffende Lektin
"4+":	sehr starke Fluoreszenz = sehr viele Bindungsstellen für das betreffende Lektin
X/Y 4+:	an beiden Stellen (X und Y) sind ähnlich viele Bindungsstellen (hier "sehr viele") für das betreffende Lektin vorhanden

In den kurzen, eingefügten Sätzen steht die bewertende Ziffer in Klammern.

Alter in Tagen	Knospen	hochprismatische Epithelzellen	kubische Epithelzellen	Gängepithel	Lumen inhalt
1	Zyt 2+; Pl 2+	vereinzelte fluoreszenz	stärkere und fluores-	während der	
2	Zyt 2+; Pl 2+	zanzarme Zellen ab dem	14. Tag im Epithel	gesamten	
3	Zyt 2+; Pl 2+			Entwicklung	
4	Zyt 2+; Pl 2+			meist	
5	Zyt 2+; Pl 2+			Zyt/Pl (1-2+);	
7	Zyt 2+; Pl 2+				
10	Zyt 2+; Pl 2+	perinukleär 2+			
11	Zyt 2+; Pl 2+	perinukleär/basal 2+	sich		
12	Zyt 2+; Pl 2+	Pl/Zyt 3+; (apik/Go 2+)	langsam		
13	Zyt 2+; Pl 2+	Pl/Zyt 3+; (apik/Go 2+)	anbahnend	ab dem 13. Tag	2+ bis 4+
14	Zyt 2+; Pl 2+	Pl/Zyt 3+; (apik/Go 2+)	Pl/Zyt 3+; (apik/Go 2+)	sichtbar,	2+ bis 4+
15	Zyt 2+; Pl 2+	Pl/Zyt 3+; (apik/Go 2+)	Pl/Zyt 3+; (apik/Go 2+)	etwas öfters	2+ bis 4+
17	Zyt 2+; Pl 2+	Pl/Zyt 3+; (apik/Go 2+)	Pl/Zyt 3+; (apik/Go 2+)	ab dem 17. Tag	2+ bis 4+
19		Pl/Zyt 3+; (apik/Go 2+)	Pl/Zyt 3+; (apik/Go 2+)	liegen Zellen	2+ bis 4+
21		Pl/Zyt 3+; (apik/Go 2+)	Pl/Zyt 3+; (apik/Go 2+)	mit Pl/Zyt (3+)	2+ bis 4+
24		Pl/Zyt 3+; (apik/Go 2+)	Pl/Zyt 3+; (apik/Go 2+)	im Epithel vor;	2+ bis 4+
26		Pl/Zyt 3+; (apik/Go 2+)	Pl/Zyt 3+; (apik/Go 2+)	ebenfalls eher	2+ bis 4+
28		Pl/Zyt 3+; (apik/Go 2+)	Pl/Zyt 3+; (apik/Go 2+)	seltener sind	2+ bis 4+
33		Pl/Zyt 3+; (apik/Go 2+)	Pl/Zyt 3+; (apik/Go 2+)	nicht-fluores-	2+ bis 4+
38		Pl/Zyt 3+; (apik/Go 2+)	Pl/Zyt 3+; (apik/Go 2+)	zierende Zellen	2+ bis 4+

Tabelle 1: Con A

Alter in Tagen	Kapillaren	gl. Mu. und Fl. bmnah	größere Gefäße	interalveoläres Bindegewebe	Mastzellen
1	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt 3-4+; PI 3-4+		Zyt 1+; PI 2-3+	4+
2	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt 3-4+; PI 3-4+		Zyt 1+; PI 2-3+	4+
3	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt 3-4+; PI 3-4+		Zyt 1+; PI 2-3+	4+
4	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt 3-4+; PI 3-4+		Zyt 1+; PI 2-3+	4+
5	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt 3-4+; PI 3-4+		Zyt 1+; PI 2-3+	4+
7	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt 3-4+; PI 3-4+		Zyt 1+; PI 2-3+	4+
10	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt 3-4+; PI 3-4+	Zyt 1+; EPI/PI 2+	Zyt 1+; PI 2-3+	4+
11	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt 3-4+; PI 3-4+	Zyt 1+; EPI/PI 2+	Zyt 1+; PI 2-3+	4+
12	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt 3-4+; PI 3-4+	Zyt 1+; EPI/PI 2-3+	Zyt 1+; PI 3+	4+
13	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt 3-4+; PI 3-4+	Zyt 1+; EPI/PI 2-3+	Zyt 1+; PI 3+	4+
14	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt 2-3+; PI 3-4+	Zyt 1+; EPI/PI 2-3+	Zyt 1+; PI 3+	4+
15	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt 2+; PI 3-4+	Zyt 1+; EPI/PI 2-3+	Zyt 1+; PI 3+	4+
17	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt 2+; PI 3-4+	Zyt 1+; EPI 3+; PI 2-3+	Zyt 1+; PI 3+	4+
19	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt 2+; PI 3-4+	Zyt 1+; EPI 3+; PI 2-3+	Zyt 1+; PI 3+	4+
21	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt 2+; PI 3-4+	Zyt 1+; EPI 3+; PI 2-3+	Zyt 1+; PI 3+	4+
24	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt 2+; PI 3-4+	Zyt 1+; EPI 3+; PI 2-3+	Zyt 1+; PI 3+	4+
26	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt 2+; PI 3-4+	Zyt 1+; EPI 3+; PI 2-3+	Zyt 1+; PI 3+	4+
28	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt 2+; PI 3-4+	Zyt 1+; EPI 3+; PI 2-3+	Zyt 1+; PI 3+; (siehe	4+
33	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt 2+; PI 3-4+	Zyt 1+; EPI 3+; PI 2-3+	Zyt 1+; PI 3+; auch	4+
38	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt 2+; PI 3-4+	Zyt 1+; EPI 3+; PI 2-3+	Zyt 1+; PI 3+; Text)	4+

Tabelle 2: Con A

Alter in Tagen	Knospen	hochprismatische Epithelzellen	kubische Epithelzellen	Gangepithel	Lumeninhalt
1	Pl 1-2+; Bmn 3+			während der	
2	Pl 1-2+; Bmn 3+			gesamten	
3	Pl 1-2+; Bmn 3+			Entwicklung	
4	Pl 1-2+; Bmn 3+			Zyt (1+), Pl (1+);	
5	Pl 2+; Bmn 3+			z.T. basales Pl	
7	Pl 2+; Bmn 3+			und untere	
10	Pl 2+; Bmn 2-3+	Go 1+; apik 1+	Go 1+; apik 1+	Hälfte des	
11	Pl 2+; Bmn 2-3+	Go 1+; apik 1+	Go 1+; apik 1+	lateralen PLs	
12	Pl 2+; Bmn 2-3+	Go 1+; apik 1+	Go 1+; apik 1+	(1-2+) (s.a. Text);	
13	Pl 2+; Bmn 2-3+	Go 2+; apik 2+	Go 2+; apik 2+	ab dem 13.	1+ bis 3+
14	Pl 2+; Bmn 2-3+	Go 2+; apik 2+	Go 2+; apik 2+		1+ bis 3+
15	Pl 2+; Bmn 2-3+	Go 2+; apik 2+	Go 2+; apik 2+		1+ bis 3+
17	Pl 2+; Bmn 2-3+	Go 2+; apik 2+	Go 2+; apik 2+	Tag fluoresziert	1+ bis 3+
19		Go 2-3+; apik 2+; Pl 1+	Go 2-3+; apik 2+		1+ bis 3+
21		Go 2-3+; apik 2+; Pl 1+	Go 2-3+; apik 2+		1+ bis 3+
24		Go 3+; apik 2+; Pl 1+; z.T.	Go 3+; apik 2+	in einigen Zellen	1+ bis 3+
26		Go 3+; apik 2+; Pl 1+; Zellen	Go 3+; apik 2+		1+ bis 3+
28		Go 3+; apik 2+; Pl 1+; mit	Go 3+; apik 2+		1+ bis 3+
33		Go 3+; apik 2+; Pl 1+; Zyt	Go 3+; apik 2+	Go mit (1-2+).	1+ bis 3+
38		Go 3+; apik 2+; Pl 1+; (1+)	Go 3+; apik 2+		1+ bis 3+

Tabelle 3: WGA

Alter in Tagen	Kapillaren	gl. Mu. und Fi. Bmn	größere Gefäße	Mastzellen
1	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt bis 1+; PI 2-3+		3+ bis 4+
2	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt bis 1+; PI 2-3+		3+ bis 4+
3	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt bis 1+; PI 2-3+		3+ bis 4+
4	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt bis 1+; PI 2-3+		3+ bis 4+
5	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt bis 1+; PI 2-3+		3+ bis 4+
7	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt bis 1+; PI 2-3+	Zyt 1+; EPI 2+	3+ bis 4+
10	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt bis 1+; PI 2-3+	Zyt 1+; EPI 2+	3+ bis 4+
11	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt bis 1+; PI 2-3+	Zyt 1+; EPI 2+	3+ bis 4+
12	Zyt 1+; EPI 2+	Zyt bis 1+; PI 2-3+	Zyt 1+; EPI 2-3+	3+ bis 4+
13	Zyt 1-2+; EPI 2-3+	Zyt 1+; PI 3+	Zyt 1-2+; EPI 2-3+	3+ bis 4+
14	Zyt 1-2+; EPI 2-3+	Zyt 1+; PI 3+	Zyt 1-2+; EPI 2-3+	3+ bis 4+
15	Zyt 1-2+; EPI 2-3+	Zyt 1+; PI 3+	Zyt 1-2+; EPI 2-3+	3+ bis 4+
17	Zyt 1-2+; EPI 2-3+	Zyt 1+; PI 3+	Zyt 1-2+; EPI 2-3+	3+ bis 4+
19	Zyt 1-2+; EPI 2-3+	Zyt 1-2+; PI 3-4+	Zyt 1-2+; EPI 2-3+	3+ bis 4+
21	Zyt 1-2+; EPI 2-3+	Zyt 1-2+; PI 3-4+	Zyt 1-2+; EPI 3+	3+ bis 4+
24	Zyt 1-2+; EPI 3+	Zyt 2+; PI 3-4+	Zyt 1-2+; EPI 3+	3+ bis 4+
26	Zyt 1-2+; EPI 3+	Zyt 2+; PI 3-4+	Zyt 1-2+; EPI 3+	3+ bis 4+
28	Zyt 1-2+; EPI 3+	Zyt 2+; PI 3-4+	Zyt 1-2+; EPI 3+	3+ bis 4+
33	Zyt 1-2+; EPI 3+	Zyt 2+; PI 4+	Zyt 1-2+; EPI 3+	3+ bis 4+
38	Zyt 1-2+; EPI 3+	Zyt 2+; PI 4+	Zyt 1-2+; EPI 3+	3+ bis 4+

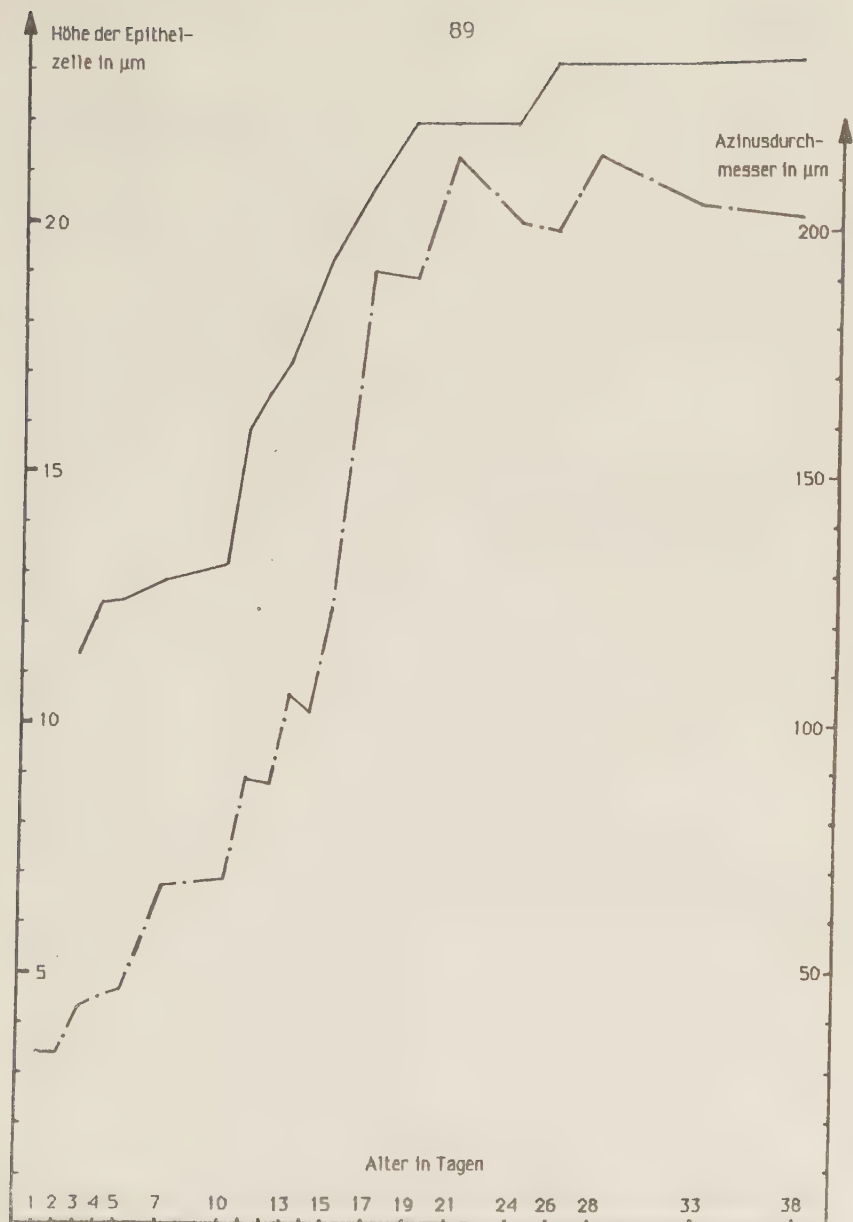
Tabelle 4: WGA

Alter in Tagen	hochprismatische Epithelzellen	kubische Epithelzellen	Basalzellen	Gang-epithel	Lumen-inhalt	Mast-zellen
1						
2				vereinzelt		
3						
4				plasma-		
5						
7				lemmna-		
10						
11	Go, epik: undeutliche, stärker	werdende				
12	Fluoreszenz; vereinzelt auch	Pln		später auch		
13	Go, epik 1+ bis 2+; Pln 1+	ähnliches Ver-			2+ bis 2-3+	
14	Go, epik 1+ bis 2+; Pln 1+	teilungsmuster			2+ bis 2-3+	
15	Go, epik 1+ bis 2+; Pln 1+	wie im hoch-			2+ bis 2-3+ kaum	
17	Go, epik 1+ bis 2+; Pln 2+	prismatischen	3+ zuerst in		2+ bis 2-3+ auffällig	
19	Go 2-3+; epik 3+; Pln 2+	Epithel; zusätz-	3+ peripheren,	schwache	3+ bis 3-4+	4+
21	Go 2-3+; epik 3+; Pln 2+	lich bei einigen	3+ später auch		3+ bis 3-4+	4+
24	Go 2-3+; epik 3+; Pln 2+	Zellen Zyt (1+).	3+ in zentralen	Fluoreszenz	3+ bis 3-4+	4+
26	Go 2-3+; epik 3+; Pln 2+	Im flachkubischen	3+ Alveolen		3+ bis 3-4+	4+
28	Go 2-3+; epik 3+; Pln 2+	Epithel kann die	3+ auftretend	{1+}	3+ bis 3-4+	4+
33	Go 2-3+; epik 3+; Pln 2+	Fluoreszenz in	3+		3+ bis 3-4+	4+
38	Go 2-3+; epik 3+; Pln 2+	der Go fehlen.	3+		3+ bis 3-4+	4+

Tabelle 5: PNA

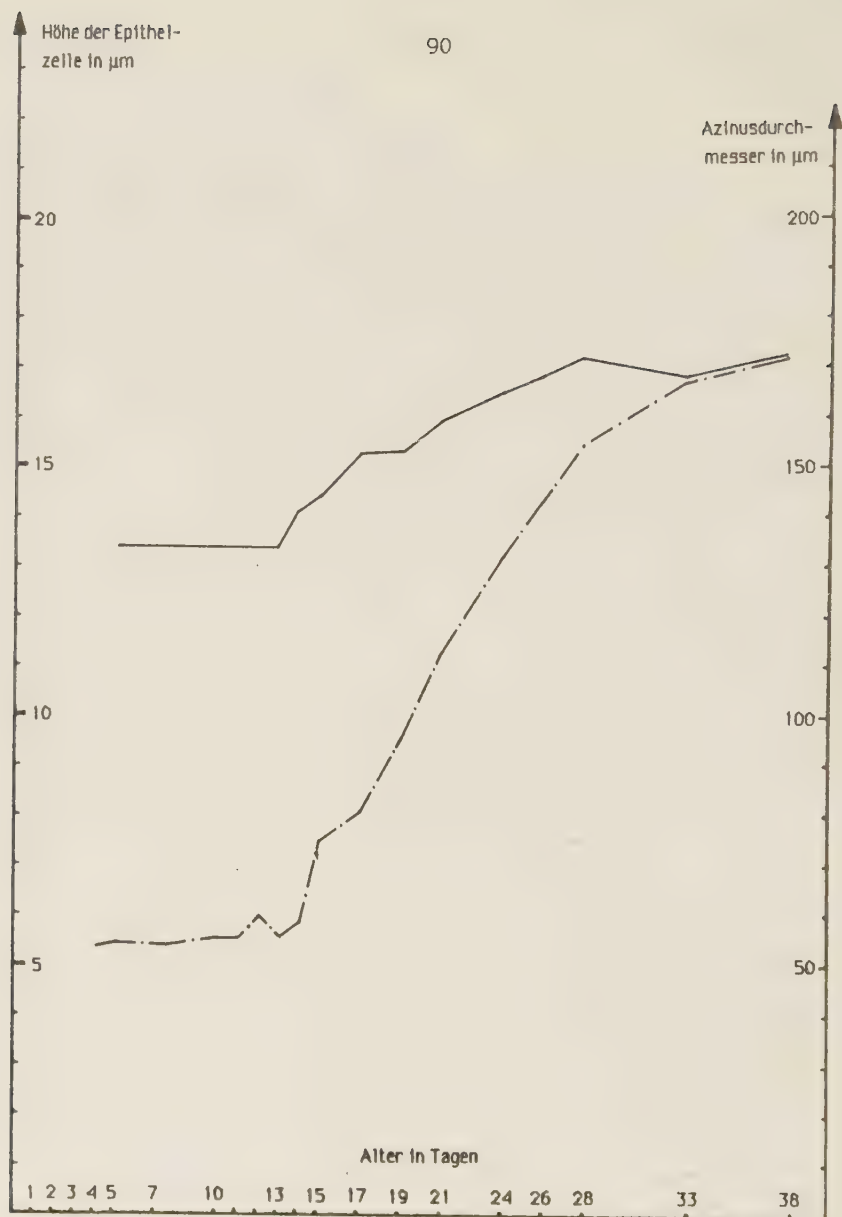
Alter in Tagen	hochprismatische Epithelzellen	kubische Epithelzellen	Gangepithel
1			
2			
3			
4			
5			
7			
10			
11			
12			
13	Go +; apik +	Go +; apik +	apik +; z.T. -; vereinzelt
14	Go +; apik +	Go +; apik +	apik +; z.T. -;
15	Go +; apik +	Go +; apik +	apik +; z.T. -; basal und
17	Go +; mit folgenden	Go +; apik +	apik +; z.T. -;
19	Go +; Tagen	Go +; apik +	apik +; z.T. -; lateral
21	Go +; zunehmend	Go +; apik +; zunehmend	apik +; z.T. -;
24	Go +; undeutlicher	Go +; apik +; Zellen	apik +; z.T. -; plasmalemm-
26	Go +;	Go +; apik +; ohne	apik +; z.T. -;
28	Go +;	Go +; apik +; Fluoreszenz	apik +; z.T. -; nah schwache
33	Go +;	Go +; apik +; im	apik +; z.T. -;
38	Go +;	Go +; apik +; Epithel	apik +; z.T. -; Fluoreszenz (+)

Tabelle 6: DBA



Drüsenepithelzellhöhe (durchgezogene Linie) und Azinsdurchmesser (unterbrochene Linie) des Ventrallobens der Rattenprostata während der postnatalen Entwicklung

Es muß betont werden, daß beide Diagramme nur Anhaltspunkte geben können und keinerlei statistische Aussagekraft besitzen, da nur zwei Tiere pro Altersstufe untersucht wurden!



Drüsenepithelzellhöhe (durchgezogene Linie) und Azinusdurchmesser (unterbrochene Linie) des Laterallappens der Rattenprostata während der postnatalen Entwicklung

Im Text benutzte Abkürzungen:

ATPase:	Adenosintriphosphatase
BS:	Bindungsstelle
Cg	Koagulationsdrüse
Con A:	Concavalin A
DBA:	Dolichos biflorus-Agglutinin
DL:	Dorsallappen
DLL:	Dorsolaterallappen (in einigen Literaturstellen wird nicht zwischen dem Dorsal- und Laterallappen unterschieden)
ER:	Endoplasmatisches Retikulum
FITC:	Fluorescein Isothiocyanat
GAH:	Glutaraldehyd
gER:	glattes Endoplasmatisches Retikulum
HE:	Hämalaun/Eosin
M:	molar
MW:	Molekulargewicht
PAS-Färbung:	Färbung gemäß der Perjodsäure SCHIFF'schen Reaktion
PBS:	Puffersubstanz nach Dulbecco ohne Kalzium und Magnesium
PVC:	Polyvinylchlorid
PVP:	Polyvinylpyrrolidon
PNA:	Erdnuß-Agglutinin
RCA I:	Rizinus communis I-Agglutinin
RNS:	Ribonukleinsäure
rER:	rauhes Endoplasmatisches Retikulum
SV:	Samenblasendrüse
VL:	Ventrallappen
WGA:	Weizenkeim-Agglutinin
Ø:	Durchmesser

5. DISKUSSION

Die hier beschriebene postnatale Entwicklung des Ventral- und Laterallappens der Rattenprostata stimmt grundsätzlich mit den Befunden von PRICE (1936) und FLICKINGER (1971) überein. Auf die beobachteten Unterschiede wird bei den entsprechenden Stellen der Diskussion dann ausführlicher eingegangen.

Die postnatale Differenzierung der Epithelzellen des Ventrallappens ist durch folgende charakteristische Veränderungen gekennzeichnet:

- Zunahme des rauhen endoplasmatischen Retikulums vom 10. Tag an,
- Vergrößerung des Golgiapparates vom 10. Tag an;
- Zunahme der Anzahl der apikalen sekretorischen Granula vom 10. Tag an,
- Zunahme der Kapillardichte, subepithelial vom 10. Tag an;

Die Differenzierungsvorgänge bilden die Voraussetzung für die um diesen Zeitpunkt einsetzende Sekretion des Drüsenepithels. Sekret läßt sich mit der PAS-Färbung schwach ab dem 10. Tag, stärker ab dem 12. Tag nachweisen. Elektronenmikroskopisch war bereits um den 7. Tag sekretorisches Material in den kleinen Lumina der Drüsenazini zu erkennen. Sowohl PRICE (1936) als auch FLICKINGER (1971) beobachten das Einsetzen der Sekretion zwischen dem 10 und 12. Tag. Diese Ergebnisse stimmen mit meinen Befunden weitgehend überein.

Der Mechanismus der Sekretbildung wurde von FLICKINGER (1974) aufgrund seiner feinstrukturellen Befunde folgendermaßen postuliert. nach Synthese der Proteinkomponente des Drüsensekrets im Bereich des rauhen endoplasmatischen Retikulums erfolgt der Transport der exkretorischen Proteine zum Golgiapparat, in dem die entsprechenden Kohlenhydratreste angeheftet werden und die Verpackung des Sekretmaterials stattfindet. Die Glykoproteine

teine werden dann in Form von sekretorischen Vesikeln zur apikalen Zellmembran transportiert und anschließend in das Lumen freigesetzt. Dieser Ablauf der Sekretbildung läßt sich auch in meinen elektronenmikroskopischen Untersuchungen ab dem 10. Tag nachweisen.

Eine Besonderheit der sekretorischen Vesikel in den Drüsenzellen des Ventralappens stellen die elektronendichten, exzentrisch gelegenen Granula dar, die in bestimmten Vesikeln zu finden sind. Über ihre genaue chemische Zusammensetzung liegen noch keine gesicherten Befunde vor. Möglicherweise wird aber die saure Phosphatase, die von den Drüsenzellen der Prostata in hohem Maße sezerniert wird, auf diese Weise freigesetzt. FLICKINGER (1971) beschreibt drei unterschiedliche Vakuolen. In der einen liegt das elektronendichte Material saumartig der Vakuolenwand an, in den beiden anderen stellt sich das elektronendichte Material als Kugeln unterschiedlicher Größe dar. Aufgrund meiner Untersuchungen nehme ich an, daß nur zwei Formen von sekretorischen Vesikeln existieren. Die erste Form entspricht den in der Literatur beschriebenen vollständig ausgefüllten, unterschiedlich dichten Vesikeln. Die zweite Form entspricht den "Vakuolen" mit dem exzentrisch gelegenen, elektronendichten Material. Die von FLICKINGER (1971) vorgenommene mögliche Unterscheidung in drei verschiedene "Vakuolen"-Typen ergibt sich meines Erachtens aufgrund schnitt- beziehungsweise fixationsbedingter Artefakte.

Die multivesikulären Körperchen, die von anderen Autoren zum Teil schon ab der ersten Lebenswoche beschrieben werden, konnte ich in meinem Material nicht nachweisen.

Die rasche Zunahme des rauen endoplasmatischen Retikulums ab dem 10. Tag und die parallele oder konzentrische Anordnung seiner Zisternen, die in verschiedenen früheren Untersuchungen (BRANDES & GROTH, 1961, FLICKINGER, 1971; DAHL et al. 1973) beobachtet wurde, ließ sich auch in der hier vorliegenden Untersuchung nachweisen. Die Ausprägung der für den Ven-

trallappen charakteristischen, mäßig dilatierten Zisternen ist im hier untersuchten Zeitraum eindeutig nachweisbar. Eine apikal stärkere Dilatation der Zisternen kann jedoch nicht bestätigt werden. Da ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal zwischen den Drüsenzellen des adulten Ventral- und Laterallappens die unterschiedliche Weite der Zisternen des endoplasmatischen Retikulums ist, muß das Fehlen der apikalen Dilatation ebenso wie die hier am Laterallappen beobachtete Dilatation der Zisternen (am Laterallappen sind enge Zisternen charakteristisch) in Übereinstimmung mit FLICKINGER (1971) als temporäre Erscheinung gedeutet werden. Möglicherweise ist die Weite des endoplasmatischen Retikulums von der hormonalen Situation abhängig. So kommt es nach Kastration zu einem Kolabieren des rauhen endoplasmatischen Retikulums (PRICE & WILLIAMS-ASHMAN, 1961; KJAERHEIM et al., 1974). In der hier vorliegenden Untersuchung sind am Ventrallappen lediglich apikal kürzere Zisternen zu beobachten gewesen. Eine zunehmende Dilatation ab dem 38. Tag ist nicht auszuschießen.

Über die funktionelle Bedeutung der charakteristischen Anordnung des endoplasmatischen Retikulums (Vesikel, die von engen, weiter peripher von weiten Zisternen umgeben werden) ist noch nichts Genaues bekannt. Wahrscheinlich stellen sie aber das morphologische Äquivalent eines von peripher nach zentral ablaufenden Bildungsprozesses des Proteinanteils des Prostatasekretes dar.

Die Mitosen im Epithel sind zwischen dem 12. und 17. Tag besonders zahlreich. Ab dem 26. Tag treten sie nur noch selten auf. Dies steht im Widerspruch zu den Angaben von PRICE (1936). Ihrer Meinung nach sind sie bis zum 20. Tag zahlreich, danach verringert sich kontinuierlich ihre Zahl, so daß Mitosen vom 35. Tag an nur noch selten anzutreffen sind. Andererseits decken sich meine Ergebnisse hier sehr gut mit denen von SEITZ et al (1984). In ihrer Untersuchung konnte unter Verwendung von Vincristin eine

Proliferationsperiode zwischen dem 12. und 18. Tag festgestellt werden Ihrer Meinung nach erreicht die Proliferation des Prostataepithels das Maximum am 14. Tag und geht danach bis zum Erreichen der definierten Organgröße (zwischen dem 30. und 40. Tag) langsam zurück. Ultrastrukturell sind vom 19. Tag an die Drüsenepithelzellen weitgehend ausdifferenziert. Dafür spricht auch das Auftreten der apikal gelegenen, dunklen Granula von diesem Zeitpunkt an.

Apokrine Sekretion war in meinen Untersuchungen nicht sicher nachzuweisen. Nur gelegentlich konnten an den Epithelzellen apikale Abschnürungen beobachtet werden. Auch aufgrund anderer Untersuchungen (HELMINEN & ERICSSON, 1970; DIDIO, 1971; DAHL et al., 1973) halte ich bei der Sekretfreisetzung im Ventrallappen den merokrinen Sekretionsmodus für deutlich vorherrschend.

Die Basalzellen sind in der hier vorliegenden Untersuchung schon früh (7. bis 12. Tag) zu identifizieren. FLICKINGER (1971) beschreibt sie erst ab dem 21. Tag. Sie stellen sich als relativ undifferenzierte Zellen dar (FLICKINGER, 1971; DAHL et al., 1973; TIMMS et al., 1976). Ihre Bedeutung wird im Zusammenhang mit den Ergebnissen der Lektininkubation diskutiert.

Die Differenzierung des Stromas erfolgt relativ früh in der Entwicklung. Sie ist deutlich früher anzusetzen als die Ausgestaltung des sekretorischen Epithels. So war bei den untersuchten Tieren bereits ab dem 12. Tag die Ausdifferenzierung der glatten Muskelzellen weitgehend abgeschlossen. Möglicherweise nimmt das Vorseilen der Differenzierung im Stroma Einfluß auf die Zellreife im Drüsenepithel (CUNHA et al., 1980). Über die genauen Mechanismen der Interaktion zwischen Stroma und Epithel ist aber noch sehr wenig bekannt.

Die Entwicklung der Laterallappen ähnelt stark der Entwicklung der Ventrallappen. Unterschiede bestehen in einer verzögerten subepithelialen

Kapillarisation (vom 13. Tag an), in einer später einsetzenden Sekretion (vom 15. Tag an) und in einer späteren Ausdifferenzierung der glatten Muskelzellen (19. Tag). Die vollständige Ausdifferenzierung zur adulten Drüse wird zu einem ähnlichen Zeitpunkt erreicht wie am Ventralappen (26. Tag).

Bei der Beurteilung der Lektinbindungsergebnisse müssen zahlreiche Faktoren, die die Bindung des Lektins beeinflussen können, berücksichtigt werden (PLENDL & SCHMAHL, 1986). Eine Beeinflussung ist durch folgende Parameter möglich: Vorliegen physiologischer oder pathologischer Verhältnisse, Aktivitätsschwankungen ein und desselben Lektins (tritt unabhängig vom Hersteller, von der Lektinreinigungsmethode und vom verwendeten Lektin auf), Konjugierung an Marker (FITC, Peroxidase et cetera), histologische Präparation (Fixierung, Einbettung).

Um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten muß besonders im Umgang mit Lektinen eine möglichst große Konstanz der verschiedenen Parameter der einzelnen Präparationsschritte der histologischen Technik angestrebt werden.

1984 konnten PRAMOD et al. Lektin-bindende (Con A, WGA) Struktur- und Sekretproteine von normalem und malignem menschlichen Prostatagewebe mit Hilfe der SDS-Gel-Elektrophorese identifizieren. Dabei konnten unter anderem Bindungsstellen an sauren Phosphatasen und am prostataspezifischen Antigen nachgewiesen werden. Mehrere isolierte Glykoproteine waren auch in einer Vesikelfraktion (Fraktionierung am Zuckergradienten) zu finden, die eine hohe Adenylzyklaseaktivität aufwies. Da die Adenylzyklase als Marker für Plasmamembranen angesehen werden kann, handelt es sich nach Meinung der Autoren hierbei wahrscheinlich um Plasmamembranglykoproteine. Bezüglich der beiden Lektinbindungsmuster konnten sie keine wesentlichen Unterschiede zwischen normalem und malignem Gewebe feststellen.

In anderen Untersuchungen wurde auf die wahrscheinliche Homologie zwischen Ventralloben und menschlicher Prostata aufgrund ihrer ähnlichen Sekretionsprodukte (saure Phosphatasen, steroid-bindende Proteine) hingewiesen (AUMÜLLER et al., 1985).

Mit hoher Wahrscheinlichkeit sind somit Bindungsstellen für Con A und WGA und wahrscheinlich auch für PNA nicht nur an Strukturglykoproteine sondern auch an Sekretglykoproteine gebunden. Dafür spricht ebenfalls die Zunahme an Bindungsstellen mit Einsetzen der Sekretion und die Bindung in den hierfür typischen Regionen (Golgi-region, apikal, intraluminal).

Erst vor kurzem wurde eine Studie (MARTIKAINEN et al., 1986) veröffentlicht, in der die Verteilung von Kohlenhydratkonjugaten im normalen Ventralloben von 10-12 Wochen alten Sprague-Dawley-Ratten beschrieben wurde. Die Untersuchung wurde mit verschiedenen Lektinen, darunter auch Con A, WGA, PNA und RCA I, an Bouin-fixierten Paraffinschnitten durchgeführt. Das Bindungsmuster von Con A, WGA und PNA entspricht weitgehend den hier beschriebenen Befunden.

Kleine Unterschiede lassen sich jedoch in der Bindung von Con A feststellen. Während MARTIKAINEN et al. (1986) starke Fluoreszenz im gesamten Zytoplasma beobachten, scheint in der hier vorliegenden Untersuchung die Anzahl der Con A-Bindungsstellen in der Golgi-region und apikal kleiner zu sein. Erklärbar wäre dies durch ein nur auf bestimmte Vesikel begrenztes Con A-Bindungsstellen-negatives oder -armes sekretorisches Glykoprotein oder durch ein "nicht-Glykoprotein-Sekret" (beziehungsweise Glykoproteine). Da die Con A-Bindungsstellen zuerst perinukleär/basal auftreten, kann gleichzeitig eine relativ starke Bindung an Membranglykoproteine (endoplasmatisches Retikulum, andere intrazytoplasmatische Membranzustrukturen) vermutet werden.

Weiterhin können in der hier vorliegenden Untersuchung keine Unterschiede im PNA-Bindungsverhalten zwischen den verschiedenen Alveolen beobachtet

tet werden. Drüsenepithelzellen, die sich in ihrem Bindungsmuster von benachbarten Epithelzellen abheben, sind hier zwar vorhanden, doch sind sie nicht so häufig wie von MARTIKAINEN et al. (1986) beschrieben.

Diese Unterschiede können durchaus als zeitliche Veränderungen im Bindungsverhalten interpretiert werden.

Eine markante Abweichung von den hier gefundenen Ergebnissen ist bei der Bindung von RCA I zu bemerken (eigene Untersuchung: keine Bindungsstellen für RCA I nachweisbar; MARTKAINEN et al. (1986): RCA I zeigt ähnliches Verteilungsmuster wie PNA). Dafür könnte, wie für DBA-Bindungsstellen beschrieben, eine zeitliche Veränderung im Bindungsverhalten während der Entwicklung möglich sein (MURAMATSU et al., 1978; FUJIMOTO et al., 1982; HAMADA et al., 1983). Möglicherweise spielt auch die verschiedene Inkubationsdauer (hier: 30 Minuten; MARTKAINEN et al. (1986): 60 Minuten) für den unterschiedlichen Ausfall der Reaktion eine Rolle.

Auf altersabhängige Veränderungen am menschlichen Prostataepithel hinsichtlich der Bindungsstellen für Peroxidase-konjugiertes PNA und RCA wiesen schon BISCHOF & AUMÜLLER (1982) hin. Sie beschreiben, daß mit Beginn der Pubertät die Zahl der PNA-Bindungsstellen (größtenteils apikal in Vakuolen lokalisiert, intraluminal keine PNA-Bindungsstellen) steigt, und lassen dabei die Frage offen, ob es sich um strukturelle oder sekretorische PNA-bindende Zellkomponenten handelt. Bindungsstellen für RCA konnten auch sie nicht nachweisen.

Das Bindungsverhalten von PNA in den Basalzellen ist herauszuheben. Beim Mann wird PNA dort nur im infantilen Stadium und in der frühen Pubertät gebunden. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von MARTIKAINEN et al. (1986), die keine Bindungsstellen für PNA finden, und den eigenen Ergebnissen (vom 17. Tag an PNA-positive Reaktion in den Basalzellen). Dieses Verhalten weist auf eine spezifische Veränderung des Stoffwechsels

selzustandes der Basalzellen ab diesem Zeitpunkt hin. Hinweise, daß diese Zellen an Veränderungen des Wachstums beteiligt sind, ergeben sich aus den Beobachtungen an malignem Gewebe, in dem ein höherer Keratingehalt der Basalzellen nachgewiesen werden kann (AUMÜLLER et al., 1985; KITA-JIMA & TÖKES, 1986). In der hier vorliegenden Untersuchung konnte elektronenmikroskopisch die Ausbildung der Keratinfilamente erst spät nachgewiesen werden (28. bis 38. Tag).

Die Bedeutung der Basalzellen ist viel diskutiert. So stabilisieren sie zum einen das Gewebe gegen mechanische Irritationen aufgrund ihrer intensiven Verankerung über Zellkontakte (HOFFER, 1976), zum anderen stellen sie Vorläuferzellen für die Epithelzellen (MAO & ANGRIST, 1966; SINOWATZ et al., 1977) dar. Die Tatsache, daß beim Prostatakarzinom die Basalzellen selten zu beobachten sind, war Anlaß für weitere Überlegungen, denen zufolge die Basalzellen während der Mitose dedifferenzierende Zellen sind (KASTENDIECK & ALTENÄHR, 1976). Ob die in meiner Untersuchung vor allem während der starken Proliferationsperiode beobachtbaren, dunklen Zellen den Basalzellen entsprechen, ist nicht eindeutig zu klären. Für diese Vorstellung würden die im Semidünnschnitt teilweise beobachtbaren Konfigurationen (Basalzellen liegen neben dunklen Zellen, die das Lumen erreichen) und der elektronenmikroskopische Befund (relativ undifferenzierte Zellen) sprechen. Dies würde die Theorie des Proliferationspools unterstützen.

Bei der Entwicklung der menschlichen Prostata (AUMÜLLER, 1979) finden bereits im embryonalen Stadium markante Veränderungen statt. Die ersten Epithelknospen sind zwischen der 10. und 12. Schwangerschaftswoche zu beobachten. Ihre Anzahl verändert sich ab dem 4. Monat nicht mehr. Diese Epithelzellen sind noch nicht voll differenziert (Scheitel-Steiß-Länge 125 mm). Ihre Morphologie gleicht derjenigen von perinatalen Epithelzellen in

der Rattenprostata zu Beginn ihrer postnatalen Differenzierung. Vom 8. Schwangerschaftsmonat an bis zum ersten postnatalen Lebensmonat kommt es im Prostataepithel des Menschen unter dem Einfluß der maternalen Hormone zu einer squamösen Metaplasie. Damit einhergehend kann eine Zystenbildung im Epithel beobachtet werden. Der Rückgang des Einflusses der maternalen Östrogene mit der Geburt leitet die Involutionsphase (1.-2. Lebensmonat) in der Prostata ein, die in die infantile Ruhephase (2. Monat bis 10.-12. Lebensjahr) übergeht. Mit Beginn der Pubertät (11.-13. Lebensjahr) vergrößert sich zunächst der Durchmesser der Gänge in der Prostata, und die Anzahl der Verzweigungen und der Knospen wächst. Die oberflächlichen Schichten des mehrschichtigen, hochprismatischen Epithels desquamieren. Mit dem 22. Lebensjahr ist die definierte histologische Struktur erreicht.

Ähnlich wie am Epithel der Rattenprostata können beim Menschen am hochprismatischen Prostataepithel Basalzellen und sekretorische Epithelzellen unterschieden werden.

Im Vergleich zum Epithel der Ratte fällt beim Menschen im adulten Zustand vor allem der relativ hohe Lipidgehalt und die relativ schwache Ausprägung des vorwiegend rauen endoplasmatischen Retikulums auf. Davon abgesehen ist das histologische und feinstrukturelle Bild weitgehend mit dem der Ratte vergleichbar.

Die Zellerneuerung vom Epithel soll ausgehend von den Basalzellen über verschiedene Zwischenstadien (I. Basalzelle, II. unreife, noch nicht sezernierende Zelle, III. sezernierende Epithelzelle, IV. degenerierende Zelle, V. degenerierte Zelle) erfolgen (KASTENDIECK, 1977).

Für die Prostata des Menschen wird heute im allgemeinen ein merokriner Sekretionsmodus angenommen. Dies trifft auch nach meinen Befunden für den Ventral- und Laterallappen der Rattenprostata zu.

Histochemisch sind zwischen beiden Spezies auffallende Ähnlichkeiten

vorhanden. Dabei ist der Ventralappen am besten mit der menschlichen Prostata vergleichbar (AUMÜLLER et al., 1985).

Die funktionelle Bedeutung der enterochromaffinen Zellen im Epithel der menschlichen Prostata ist noch ungeklärt (AUMÜLLER, 1979). Ähnlich verhält es sich bei den Mukopolysaccharid-produzierenden Zellen, die beim Menschen im prä-, peri- und postnatalen Zeitraum zu beobachten sind und erst wieder mit fortschreitendem Alter beziehungsweise bei pathologischen Veränderungen auftreten (SEITZ, 1984). Sie sind nach SEITZ (1984) nicht identisch mit den durch Lektinbindungsreaktion darstellbaren glykoproteinhaltigen Zellen.

Als geeignetes Tiermodell für die menschliche Prostata wird im allgemeinen der Hund angesehen. Die Hundeprostate zeigt sowohl in ihrem anatomischen als auch feinstrukturellen Aufbau viele Parallelen zur Prostata des Menschen. Weiter zählt der Hund zu den wenigen Spezies, die eine mit dem Menschen vergleichbare Tendenz zur Entwicklung von Prostatahyperplasien und Prostatakarzinomen zeigen.

Trotzdem ist die überwiegende Mehrzahl der Untersuchungen bei der Entwicklung neuer Medikamente zur Therapie von Prostatatumoren des Menschen aus ökonomischen und "tierschützerischen" Erwägungen an Ratten und Mäusen durchgeführt worden. Da Prostatatumoren bei Ratten nur sporadisch auftreten, kommt den seriell, über viele Generationen weiter transplanzierbaren Tumoren besondere Bedeutung zu. Unter den spontan entstehenden Tumoren findet das Pollard-Prostatakarzinom bei Untersuchungen zur Frage der Metastasierung von Prostatatumoren Verwendung. Das R 3327-Prostatakarzinom bei der Dunning-Ratte zeigt besonders starke Ähnlichkeiten zum menschlichen Prostatakarzinom (langsames Wachstum des heterogenen Adenokarzinoms, Ansprechen auf die antihormonalen Therapien). Von diesem Prostatakarzinom sind verschiedene hormonabhängige

und hormonunabhängige Unterlinien entwickelt worden. Das gleichfalls oft verwendete Noble Nb-Prostatakarzinom, das durch langandauernde Hormonzufuhr induziert wurde, ist ein teilweise hormonabhängiges, schnell wachsendes, metastasierendes Adenokarzinom, von dem ebenfalls Unterlinien entwickelt wurden. Dieses Prostatakarzinom hat weiterhin den Vorteil, daß es auf Nacktmäuse transplantierbar ist, ohne dabei seine charakteristischen Eigenschaften zu verändern (SCHNEIDER (1987)).

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Entwicklung der ventralen und lateralen Prostatalappen von 40 Wistar-ratten aus definierten Altersstufen (1.-38. Lebenstag) wurde licht-, elektronenmikroskopisch sowie mit speziellen histochemischen Methoden (Alzianblau-Färbung, PAS-Reaktion, Färbung der Basalmembran nach AMSELGRUBER & SINOWATZ (1986), Inkubation mit FITC-konjugierten Lektinen (Con A, WGA, PNA, DBA und RCA I)) histochemisch untersucht.

Im Ventrallappen schreitet die Lumenbildung in den Epithelsprossen von zentral nach peripher fort (Beginn: 3. Tag, Ende: 17. Tag). Entscheidende Schritte der Entwicklung spielen sich zwischen dem 10. und 19. Tag ab. Einhergehend mit der Zunahme der subepithelialen Kapillarisation und mit dem Beginn der Sekretion um den 10. Tag, nehmen Golgiapparat und das rauhe endoplasmatische Retikulum der Epithelzellen an Größe zu. Mitosen sind besonders zwischen dem 12. und 17. Tag zahlreich. Das Drüsenepithel, dessen Zellen vor allem in diesem Zeitraum unterschiedlich weit differenziert sind, ist in den zentralen Drüsenregionen einschichtig und flach bis kubisch. In den peripheren Drüsenregionen ist das Epithel einschichtig und hochprismatisch. Das Gangepithel der Prostata ist kubisch einschichtig. Die Ausdifferenzierung der Fibroblasten und der glatten Muskelzellen erfolgt früher als die der Epithelzellen. Sie ist um den 12. Tag weitgehend abgeschlossen. Die Ventrallappen erfahren bis zum 26. Tag nur noch geringfügige Veränderungen, die Ausdifferenzierung zu den adulten Drüsenlappen ist dann erreicht.

Die Laterallappen entwickeln sich prinzipiell ähnlich. Allerdings setzt die subepitheliale Kapillarisation (13. Tag) und die Sekretion (15. Tag) später ein. Die Ausdifferenzierung der Fibroblasten und der glatten Muskelzellen erfolgt ebenfalls zeitlich etwas versetzt.

Für DBA, PNA und WGA lassen sich bereits am 10. Tag, zunehmend aber vom 13. Tag an, Bindungsstellen im Drüsenepithel der Ventrallappen (apikal und in der Golgiregion) nachweisen. Das Gangepithel zeigt generell weniger Bindungsstellen. Zusätzliche PNA-Bindungsstellen treten weiterhin im Lumen (vom 13. Tag an) und in den Basal- und Mastzellen (vom 17. Tag an) auf. WGA-Bindungsstellen finden sich zusätzlich an den Membranen der soliden Epithelknospen, im Lumen (vom 13. Tag an) und im Stroma. Die Intensität der Reaktion ist mit Con A am stärksten. Sein Bindungsmuster entspricht weitgehend dem von WGA. Jedoch ist die Anzahl der Con A-Bindungsstellen in der Golgiregion und apikal etwas geringer, und die Basalzellen reagieren gleich stark wie die sekretorischen Epithelzellen. Bindungsstellen für RCA I sind nicht nachzuweisen.

Mit hoher Wahrscheinlichkeit spricht die Bindung von Lektinen in der Golgiregion, apikal und im Lumen für eine Reaktion mit dort lokalisierten sekretorischen Glykoproteinen. Die Lektinbindung nahe der Basalmembran oder an Zellmembranen deutet auf eine Reaktion mit Bestandteilen der Basalmembran beziehungsweise der Zellmembranen hin.

Die Befunde werden unter der Berücksichtigung der jeweils verwendeten Methode mit Untersuchungen anderer Autoren diskutiert. Die Bedeutung der Rattenprostata in der Tumorforschung als Modell für die Prostata des Menschen wird erörtert.

7. SUMMARY

Histochemical, histological and finestructural investigations of the postnatal development of the ventral and lateral lobes of the rat prostate (*Mus rattus norvegicus albinos*)

The development of the ventral and lateral lobes of the rat prostate was investigated after perfusion fixation with Bouin's fluid or glutaraldehyde in 40 Wistar rats from the first day of life until the 38th day of life by light and electron microscopy and by histochemical techniques. Alcian-blue-staining, PAS-reaction, staining of the basal membrane according to AMSELGRUBER & SINOWATZ (1986), incubation with FITC-conjugated lectins (Con A, WGA, PNA, DBA, RCA I; only at the ventral lobes).

In the ventral lobes the canalisation of the buds proceeds from the center to the periphery of the gland (from day 3 of postnatal life to day 17 of postnatal life). Decisive steps of development take place between day 10 and day 19. Simultaneously with a more intensive subepithelial capillarisation and the beginning of the secretion at day 10 the golgi apparatus and the rough endoplasmatic reticulum of the epithelial cells increase in size. Mitoses are especially numerous between day 12 and day 17 of postnatal life. The glandular epithelium in the central parts of the lobes is single-layered and flat to cuboidal. In the peripheral parts of the lobes the epithelium is columnar and single-layered. Its cells show different stages of differentiation. The epithelium of the ducts is cuboidal. The fibroblasts and the smooth muscle cells differentiate earlier than the epithelial cells. Mostly, their differentiation is finished by day 12 of postnatal life. The further differentiation towards the adult lobes, which is finished by about the 26th day of life shows only slight alterations.

The lateral lobes develop in a similar way apart from the fact that sub-epithelial capillarisation (from day 13 of life on) and secretion (from day 15 of life on) occur later than in the ventral lobes. The differentiation of the fibroblasts and smooth muscle cells also take place a little bit later.

In the glandular epithelium of the ventral lobes binding-sites for DBA, PNA and WGA can already be seen on day 10 of life in the apical region and in the area of the Golgi complex. From the 13th day of life on most of the epithelial cells show the characteristic binding pattern of lectins. Generally the epithelium of the ducts shows less binding-sites than the epithelial cells. Additional PNA-binding-sites exist in the lumen (from day 13 of life on) and in the basal cells and mast cells (from day 17 of life on). Additional WGA-binding-sites can be shown on the membranes of the solid epithelial buds, in the lumina of the glands (from day 13 of life on) and in the stroma. Con A shows the most intensive reaction. Its binding pattern is similar to the binding pattern of WGA. Furthermore, using Con A the basal cells react as intensely as the secretory cells of the prostatic epithelium. No binding-sites can be found for RCA I.

The observed binding of lectins from day 13 of life on in the region of the Golgi complex, in the apical region and in the lumen is probably due to a secretory glycoprotein. Binding of some lectins was also observed in the basal lamina (Con A, WGA, PNA) and in the plasma membrane of epithelial and stromal cells.

The functional significance of the results of the present study and the significance of the rat prostate as a model for the human prostate cancer research are briefly discussed.

8. LITERATURVERZEICHNIS

AMSELGRUBER, W., F. SINOWATZ, 1986 : Zur selektiven Darstellung der Basalmembran in der Rattenniere.

81. Verh. Anat. Ges. (in Druck)

ANDERSSON, H., L.E. TISELL, 1982 : Morphology of rat prostatic lobes and seminal vesicles after long-term estrogen treatment.

Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand., Sect. A : Vol. 90, 441-448

AUMÜLLER, G., 1979 : Prostate gland and seminal vesicles.

In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Vol. VII/6

Hrsg: A. Oksche, L. Vollrath;

Springer Verlag; Berlin, Heidelberg, New York

AUMÜLLER, G., 1983 : Morphologic and endocrine aspects of prostatic function.

The Prostate : Vol. 4, 195-214

AUMÜLLER, G., J. SCHMITT, U. ENDERLE, J. SEITZ, 1985 : Immunhisto-chemische Identifizierung funktioneller Organbeziehungen in den akzessorischen Geschlechtsdrüsen.

Anat. Anz., Jena : Bd. 160, 123-131

BARTSCH, G., A. BRÜNGGER, U. SCHWEIKERT, H. HINTNER, U. STANZL, CH.

MARTH, G. DAXENBICHLER, H.P. ROHR, 1984 : The importance of stromal tissue in benign prostatic hyperplasia: morphological immunofluorescence and endocrinological investigations. In: New Approaches to the Study of Benign Prostatic Hyperplasia. Alan R. Liss, New York

BISCHOF, W., G. AUMÜLLER, 1982 Age-dependent changes in the carbohydrate pattern of human prostatic epithelium as determined by peroxidase-labeled lectins.

The Prostate : Vol. 3, 507-513

BRANDES, D., 1974 : Fine structure and cytochemistry of male sex accessory organs.

In : Male Accessory Sex Organs; Structure and Function in Mammals, Chapter 2, pp 18-114

ed. by D. Brandes; Academic Press; New York, San Francisco

BRANDES, D., D.B. GROTH, 1961 . The fine structure of the rat prostatic complex.

Exp. Cell Res Vol 23, 159-175

BROWN, J.C., 1978 : Lectins.

Intern. Rev. Cytol. : Vol. 52, 277-337

BRUCHOVSKY, N., B. LESSER, P. RENNIE, 1974 . Control of the concentration and distribution of DHT in prostatic cells

In : Normal and Abnormal Growth of the Prostate, pp 125-143

ed. by M. Goland; IL: C.C. Thomas; Springfield

BRUCHOVSKY, N., B. LESSER, E. VAN DOOREN, S. CRAVEN, 1975 Hormonal effects on cell proliferation in rat prostate.

In : Vitamins and Hormones; pp 61-102

ed by Mennon et al., Academic Press; New York, San Francisco, London

CHUNG, L.W.K., G. FERLAND-RAYMOND, 1975 : Differences among rat sex accessory glands in their neonatal androgen dependency.

Endocrinology : Vol. 97 (1), 145-153

CHUNG, L.W.K., G.R. CUNHA, 1983 : Stromal-epithelial interactions:

II. Regulation of prostatic growth by embryonic urogenital sinus mesenchyme.

The Prostate : Vol. 4, 503-511

COPRECHOT, C., E.E. BAULIEU, P. ROBEL, 1981 . Testosterone, dihydro-

testosterone and androstenediols in plasma, testes and prostates of rats during development.

Acta Endocrinol. : Vol. 96, 127-135

CUNHA, G.R., 1984 : Androgenic effects upon prostatic epithelium are mediated via trophic influences from stroma.

Prog. Clin. Biol. Res. : Vol 145, 81-102

CUNHA, G.R., L.W.K. CHUNG, J.M. SHANNON, B.A. REESE, 1980 : Stromal-epithelial interactions in sex differentiation.

Biol. Reprod. : Vol. 22, 19-42

CUNHA, G.R., L.W.K. CHUNG, J.M. SHANNON, O. TAGUCHI, H. FUJII, 1983 .

Hormone-induced morphogenesis and growth. Role of mesenchymal-epithelial interactions.

Recent Prog. Hormone Res. : Vol. 39, 559-597

DAHL, E., A. KJAERHEIM, K.J. TVETER, 1973 : The ultrastructure of the accessory sex organs of the male rat

Z. Zellforsch. . Bd. 137, 345-359

DE KLERK, D.P., 1983 : The Glycosaminoglycans of normal and hyperplastic prostate.

The Prostate : Vol. 4, 73-81

DE KERK, D.P., H.J. HUMAN, 1985 : Fluctuations in prostatic glycosaminoglycans during fetal and pubertal growth.

The Prostate : Vol. 6, 169-175

DIDIO, L.J.A., 1971 : Correlative light and electron microscopy of the normal prostatic ventral lobe in rats.

Anat. Anz. : Bd. 128, 170-190

DISSELHORST, R., 1897 : Die akzessorischen Geschlechtsdrüsen der Wirbeltiere mit besonderer Berücksichtigung des Menschen.

Verlag von F.J. Bergmann; Wiesbaden

DWIGHT, W.W., G.C. HALTMEYER, K.G. EIK-NES, 1973 . Testosterone in the fetal rat testis.

Biol. Reprod. : Vol. 8, 560-565

FLICKINGER, CH.J., 1970 . The fine structure and development of the seminal vesicles and prostate in the fetal rat

Z. Zellforsch. : Bd. 109, 1-14

FLICKINGER, CH.J., 1971 . Ultrastructural observations on the postnatal development of the rat prostate.

Z. Zellforsch. Bd. 113, 157-173

FLICKINGER, CH.J., 1972 : The fine structure of the interstitial tissue of the rat prostate.

Am. J. Anat. : Vol. 134, 107-126

FLICKINGER, CH.J., 1974 : Fine structural aspects of cytodifferentiation.

In : Male Accessory Sex Organs, Structure and Function in Mammals; Chapter 3, pp 115-130

ed. by D. Brandes, Academic Press, New York

FRANKS, L.M., 1967 : Normal and pathological anatomy and histology of the genital tract of rats and mice.

In : Pathology of laboratory rats and mice; Chapter 15, pp 469-479

ed. by E. Cotchin, Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh

FUJIMOTO, H., T. MURAMATSU, H. URUSHIHARA, K.O. YANAGISAWA, 1982

Receptors to DBA. A new cell surface marker common to teratocarcinoma cells and preimplantation mouse embryos.

Diff. : Vol. 22, 59-61

GALLAGHER, J.T., 1984 : Carbohydrate-binding properties of lectins. a possible approach to lectin nomenclature and classification.

Biosc. Reports : Vol. 4, 621-632

GOLDSTEIN, I.J., C.E. HAYES, 1978 : The lectins: carbohydrate-binding proteins of plants and animals

Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. : Vol. 35, 127-340

GORGAS, K., K. ZAAR, 1984 : Peroxisomes in sebaceous glands

Anat. Emryol. : Vol. 169, 9-20

- GOSPODAROWICZ, D.J., D.K. FUJII, L. GIGUERE, N. SAVION, J.-P. TAUBER, I. VLODAVSKY, 1981 : The role of the basal lamina in cell attachment, proliferation, and differentiation. Tumor cells vs normal cells.
In : The Prostatic Cell : Structure and Function, part A, pp 95-132
ed. by Murphy GP, Sandberg AA, Karr JP; Alan R. Liss Inc, New York
- GOSPODAROWICZ, D.J., 1984 : Extracellular matrices and the control of cell proliferation and differentiation in vitro.
In : New Approaches to the Study of Benign Prostatic Hyperplasia, pp 103-128
Alan R. Liss; New York
- GUNN, S.A., TH.C. GOULD, 1957 : A correlativ anatomical and functional study of the dorsolateral prostate of the rat.
Anat. Rec. : Vol. 128, 41-53
- GUPTA, D., J. ZARZYCKI, K. RAGER, 1975 : Plasma testosterone and dihydro-testosterone in male rats during sexual maturation and following orchidectomy and experimental bilateral cryptorchidism.
Steroids : Vol. 25 (1), 33-42
- HAMADA, H., M. SATO, T. MURATA, T. MURAMATSU, 1983 : Differential expression of lectin receptors in germ layers of the mouse cylinder and teratocarcinomas.
Exp. Cell Res. : Vol. 144, 494-498
- HAY, E.D., 1982 : Interaction of embryonic cell surface and cytoskeleton with extracellular matrix
Am. J. Anat. : Vol. 165, 1-12

HEBEL, R., M.W. STROMBERG, 1986 : Anatomy and embryology of the laboratory rat.

Biomed Verlag; Würthsee

HELMINEN, H.J., J.L. ERICSSON, 1970 . On the mechanism of lysosomal enzyme secretion. Electron microscopic and histochemical studies on the epithelial cells of the rat's ventral prostate lobe.

J. Ultrastruct. Res. : Vol. 33, 528-549

HÖFER, W., 1971 . Zur makroskopischen und mikroskopischen Anatomie des Genitaltrakts der männlichen Albinoratte (*Mus rattus norvegicus albinos*).

Inaug. Diss. Tierärztl. Fakultät. München

HOFFER, A.P., 1976 . The ultrastructure of the ductus deferens in man.

Biol. Reprod. : Vol. 14, 425-443

ISAACS, J.T., COFFEY, D.S., 1981 : Androgen metabolism in the prostate : New concepts related to normal and abnormal growth.

In : Antihormone, Bedeutung in der Urologie; S. 3-20

Hrsg.: J.E. Altwein, G. Bartsch, G.H. Jakobi;

Zuckschwerdt Verlag; München

JESIK, C.J., J.M. HOLLAND, C. LEE, 1982 : Anatomic and histologic study of the rat prostate.

The Prostate : Vol. 3, 81-97

- KASTENDIECK, H., 1977 : Ultrastrukturpathologie der menschlichen Prostata-drüse: Cyto- und Histomorphogenese von Atrophie, Hyperplasie, Metaplasie, Dysplasie und Carcinom.
Veröffentl. aus der Pathologie : H. 106;
Fischer-Verlag; Stuttgart, New York
- KASTENDIECK, H., E. ALTENÄHR, 1976 : Cyto- and histomorphogenesis of the prostate carcinoma. A comparative light- and electronmicroscopic study.
Virchows Arch. (Pathol. Anat.) : Bd. 370, 207-224
- KITAJIMA, K., Z.A. TÖKES, 1986 : Immunohistochemical localization of Keratin in human prostate.
The Prostate : Vol. 9, 183-190
- KJAERHEIM, A., E. DAHL, M.D. TVETER, 1974 : The ultrastructure of the accessory sex organs of the male rat : 8. Effects of estrogen on the prostate.
Lab. Invest. : Vol. 31, 391-403
- KLEBE, R.J., P.J. MOCK, 1982 : Effect of glycosaminoglycans on fibronectin-mediated cell-attachment.
J. Cell. Phys. : Vol. 112, 5-9
- LASNITZKI, I., 1974 . The effect of hormones on rat prostatic epithelium in organ culture.
In : Normal and Abnormal Growth of the Prostate, pp 29-53
ed. by M. Goland; IL: C.C. Thomas; Springfield

- LASNITZKI, I., T. MIZUNO, 1979 : The role of the mesenchyme in the induction of the rat prostate gland by androgens in organ culture. .
J. Endocrinol. : Vol. 82 (1), 171-178
- LEE, C., 1981 . Physiology of castration-induced regression in rat prostate
In : The Prostatic Cell: Structure and Function, part A, pp 145-159
ed. by Murphy GP, Sandberg AA, Karr JP; Alan R. Liss Inc; New York
- LIS, H., N. SHARON, 1977 : Lectins: their chemistry and application to immunology.
In : The Antigens, Vol. IV; pp 429-528
ed by M. Sela; Academic Press; New York
- MAO, P., A. ANGRIST, 1966 : The fine structure of the basal cell of human prostate.
Lab. Invest. : Vol. 15, 1768-1782
- MARIOTTI, A., M. MAWHINNEY, 1981 : Preliminary studies of the hormonal control of male accessory sex organ epithelial collagen.
In : The Prostatic Cell: Structure and Function, part A, pp 133-136
ed by Murphy GP, Sandberg AA, Karr JP; Alan R. Liss Inc; New York
- MARTIKAINEN, P., R. MALMI, J. SUOMINEN, 1986 . Distribution of glyco-conjugates in normal rat ventral prostate and their use as markers of androgen-controlled secretory function in culture.
The Prostate : Vol. 8, 37-49
- MC NEAL, J.E., 1981 : The zonal anatomy of the prostate.
The Prostate : Vol. 4, 35-49

MOORE, C.R., D. PRICE, T.F. GALLAGHER, 1930 : Rat prostate cytology as a testis-hormone indicator and the prevention of castration changes by testis-extract injections.

Am. J. Anat. : Vol. 45 (1), 71-100

MÜNTZING, J., 1981 : Collagen synthesis and breakdown in the rat ventral prostate.

Prog. Clin. Biol. Res. : Vol. 77, 137-144

MURAMATSU, T., G. GACHELIN, J.F. NICOLAS, H. CONDAMINE, H. JAKOB, F. JAKOB, 1978 : Carbohydrate structure and cell differentiation: unique properties of fucosyl-glycopeptides isolated from embryonal carcinoma cells.

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. : Vol. 75, 2315-2319

OISHI, K., J.C. ROMIUN, F.H. SCHROEDER, 1981 : The surface character of separated prostatic cells and cultured fibroblasts of prostatic tissue as determined by Concanavalin A-Hemadsorption.

The Prostate : Vol. 2, 11-21

PLENDL, J., W. SCHMAHL, 1986 : Die spezifische Darstellbarkeit von Blutgefäßen der NMRI-Maus während der Organogenese mit Dolichos biflorus-Agglutinin.

GSF Bericht 17/86

Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH München

POUSETTE, A., P. BJÖRK, K. CARLSTRÖM, B. FORSGREN, B. HÖGBERG, J.A. GUSTAFSON, 1981 : Influence of prostatic secretion protein on uptake of androgen-receptor complex in prostatic cell nuclei.

The Prostate : Vol. 2, 23-33

- PRAMOD, M.L., J.F. COOPER, D.B. LEARN, CH.V. OLSON, 1984 : Identification of structural and secretory lectin-binding glycoproteins of normal and cancerous human prostate.
Biochimica et Biophysica Acta : Vol. 791, 186-197
- PRICE, D., 1936 : Normal development of the prostate and seminal vesicles of the rat with a study of experimental postnatal modifications
Am. J. Anat. : Vol. 60 (1), 79-127
- PRICE, D., 1963 : Comparative aspects of development and structure in the prostate : Biology of the prostate and related tissues.
E.P. Vollmer, Nat. Canc. Inst. Monograph : 12, 1-27
- PRICE, D., H.G. WILLIAMS-ASHMAN, 1961 : The accessory reproductive glands of mammals.
 In : *Sex and Internal Secretions*; Chapter 6, pp 366-435
 ed. by W.C. Young, The Williams & Wilkins Co., Baltimore
- PRICE, D., R. PANNABECKER, 1959 : Comparative responsiveness of homologous sex ducts and accessory glands of fetal rats in culture
Arch. Anat. Micr. Morph. Exp. : Vol. 48, 223-244
- RAUTHER, M., 1904 : Über den Genitalapparat einiger Nager und Insektivoren, insbesondere die akzessorischen Genitaldrüsen derselben
Jenaische Zeitschrift für Naturwissenschaften . Bd 38, 377-472
- REYNOLDS, E.S., 1963 : The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy
J. Cell Biol. Vol. 17, 208-211

ROMEIS, B., 1968 : Mikroskopische Technik.

R. Ouldenbourg Verlag; München, Wien

ROTH, J., 1978 : The lectins: molecular probes in cell biology and membrane research.

In : Experimentelle Pathologie, Suppl 3;

G. Fischer Verlag; Jena

SCHINKO, I., 1986 : Lektinbindungsstellen und Lektinaufnahmestudien am

Epithel der Milchdrüse der Ratte, licht- und elektronenmikroskopische

In vivo- und In vitro-Untersuchungen.

Inauguraldissertation; Ludwig-Maximilians-Universität München

SCHNEIDER, 1987 : Habilitationsarbeit an der Universität Regensburg,

(in Druck)

SCHRODT, G.R., 1961, : The fine structure of the lateral lobe of the rat prostate gland; comparison with the dorsal and other lobes.

J. Ultrastructure Research : Vol. 5, 485-496

SEITZ, J., 1984 : Glycosaminoglycane und Glycoproteine in der menschlichen Prostata. (Histochemische, biochemische und immuncytochemische Untersuchungen)

Verh. Anat. Ges. : Bd 78, 323-324

SEITZ, J., G. AUMÜLLER, J.P. BOHE, I. DAMMSHÄUSER, 1984 : Postnatale Chemodifferenzierung der ventralen Rattenprostata.

Verh. Anat. Ges. : Bd 78, 325-326

SHARON, N., H. LIS, 1974 : Use of lectins for study of membranes.

In : *Methods in Membrane Biology*, III; pp 147-201

ed by Korn, Plenum Press, New York

SINOWATZ, F., J.A. CHANDLER, C.G. PIERREPOINT, 1977 : Ultrastructural

studies on the effect of testosterone, 5α -dihydrotestosterone and

5α -androstane- $3\alpha,17\alpha$ -diol on the canine prostate cultured in vivo.

J. Ultrastruct. Res. : Vol. 60, 1-11

THOMPSON, S.A., D.R. ROWLEY, P.M. HEIDGER, 1979 : Effects of estrogen upon the fine structure of epithelium and stroma in the rat ventral prostate gland.

Invest. Urol. : Vol. 17 (1), 83-89

TIMMS, B.G., J.A. CHANDLER, F. SINOWATZ, 1976 : The ultrastructure of basal cells of rat and dog prostate.

Cell Tissue Res. : Vol. 173, 543-554

VAALASTI, A., A. HERVONEN, 1979 : Innervation of the ventral prostate of the rat.

Am. J. Anat. : Vol. 154, 231-241

WALKER, G., 1910 : A special function discovered in a glandular structure hitherto supposed to form a part of the prostate gland in rats and guinea-pigs.

In : *John Hopkins Hospital Bulletin* 21, 182-185

Herrn Prof. Dr. F. Sinowatz möchte ich für die Überlassung des Themas, die wissenschaftliche Beratung beim praktischen Teil der Arbeit, die kritische Korrektur des Manuskripts und für die finanzielle Unterstützung während der gesamten Zeit herzlich danken.

Frau Roming möchte ich für die Unterstützung bei der Herstellung der elektronenmikroskopischen Präparate besonders danken; dies gilt im gleichen Maße für Frau Rußmeier und Frau Dürrbeck, die mir bei der Anfertigung der Paraffinschnitte hilfreich zur Hand gingen.

Zu großen Dank verpflichtet bin ich weiterhin Dr. Feder, Dr. Amselgruber und Herrn Kosarian, die während des praktischen Teils jederzeit ansprechbar waren und deren Ratschläge sehr zum Gelingen dieser Arbeit beitrugen.

Bei allen Mitarbeitern dieses Hauses möchte ich mich für die Freundlichkeit und für die Hilfsbereitschaft, die sie mir während meines Schaffens hier zuteil werden ließen, herzlich bedanken.

LEBENS LAUF

Name:	<u>Rainer</u> Rudi Horn
Geburtstag :	12. Mai 1959
Geburtsort :	Fürth / Bay.
Staatsangehörigkeit :	deutsch
Eltern :	Rudi Robert Horn Betti Horn, geb. Scharf
Abitur :	29. Juni 1978 am Hardenberg - Gymnasium Fürth
Wehrdienst :	Juli 1978 bis September 1979
Studium :	WS 1979/80 bis SS 1985 Studium der Tiermedizin an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig - Maximilians - Universität München
Staatsexamen	5. August 1985
Approbation :	20. Januar 1986

